



Volumen 12
Número 1
2007

VIROLOGIA

publicación oficial de la sociedad española de virología

CONSEJO EDITORIAL

P. AYUSO GONZÁLEZ
J. BENAVENTE MARTÍNEZ
A. BERNAL ZAMORA
I. CALICÓ BOSCH
M. CAMBRA ÁLVAREZ
L. CARRASCO LLAMAS
J.I. CASAL ÁLVAREZ
J.M. CASTRO ARGANDA
M.L. CELMA SERRAT
J. COLL MORALES
V. CONEJERO TOMÁS
R. DE ANDRÉS MEDINA
M. DE OÑA NAVARRO
F. DE ORY MANCHÓN
M. DEL VAL LA TORRE
J.R. DÍAZ RUIZ
E. DOMINGO SOLANS
J.M. ECHEVARRÍA MAYO
L. ENJUANES SÁNCHEZ

C. ESCARMIS HOMS
R. ESTEBAN CAÑIBANO
M. ESTEBAN RODRÍGUEZ
R. FLORES PEDAUYE
A. FUERTES ORTIZ DE URBINA
J.A. GARCÍA ÁLVAREZ
F. GARCÍA-ARENAL
A. GARCÍA SAIZ
C. GIL FERNÁNDEZ
I. HERRERA CALVET
J. JOFRE TORROELLA
P. LAZO TARACENA
P. LEÓN REGA
J. LÓPEZ CARRASCOSA
C. LÓPEZ GALÍNDEZ
J.A. MELERO FONTDEVILLA
P. MORENO GÓMEZ
R. NÁJERA MORRONGO
M. OMEÑACA TERES

J. ORTÍN MONTÓN
E. PÁEZ ABRIL
F. PARRA FERNÁNDEZ
P. PÉREZ BREÑA
J. PLANA DURÁN
F. PONZ ASCASO
T. PUMAROLA SUÑÉ
N. RABELLA GARCÍA
B. REGUEIRO GARCÍA
F. RODRÍGUEZ AGUIRRE
A. RODRÍGUEZ TORRES
M. SALAS FALGUERAS
J.M. SÁNCHEZ-VIZCAÍNO
F. SOBRINO CASTELLÓ
M. SOLANA ALONSO
E. TABARES LÓPEZ
L. VALENCIANO CLAVEL
N. VILLANUEVA VICO

SOCIOS PROTECTORES DE LA S.E.V.

ABBOTT CIENTÍFICA, S.A.
INNOGENETICS DIAGNÓSTICA Y TERAP., S.A.
CULTEK, S.A.

ROCHE DIAGNOSTICS, S.L.
PRODUCTOS ROCHE, S.A.
HOECHST IBÉRICA

IZASA, S.A.
SANOFI-PASTEUR
SORIN ESPAÑA, S.A.

COMITÉ DE REDACCIÓN

DIRECTOR

R. FERNÁNDEZ MUÑOZ

JEFE DE REDACCIÓN

J.M. ALMENDRAL DEL RÍO

SECRETARIO DE REDACCIÓN

A. GARCÍA GANCEDO

SECRETARIO TÉCNICO

M.D. GARCÍA VILLALÓN

COORDINADORES DE ÁREA

F. DE ORY MANCHÓN

M. DEL VAL LA TORRE

J. GÓMEZ CASTILLA

E. GÓMEZ-LUCÍA

C. GÓMEZ-TEJEDOR ORTIZ

A. LÓPEZ CARRASCOSA

E. MORIONES ALONSO

R. ORTIZ DE LEJÁRAZU LEONARDO

E. PÁEZ ABRIL

J. ROMERO CANO

F. SALMERÓN GARCÍA

A. TALAVERA DÍAZ

L. VALENCIANO CLAVEL

JUNTA DIRECTIVA DE LA S.E.V.

PRESIDENTE

R. FERNÁNDEZ MUÑOZ

VICEPRESIDENTE

J.M. ALMENDRAL DEL RÍO

SECRETARIO

A. GARCÍA GANCEDO

TESORERO

E. PÁEZ ABRIL

R. BLASCO LOZANO

F. DE ORY MANCHÓN

L. ENJUANES SÁNCHEZ

J.A. GARCÍA ÁLVAREZ

P. GARCÍA GONZÁLEZ

J. GÓMEZ CASTILLA

C. GÓMEZ-TEJEDOR ORTIZ

A. LÓPEZ CARRASCOSA

F. PARRA FERNÁNDEZ

P. PÉREZ BREÑA

E. RODRÍGUEZ CEREZO

J. ROMERO CANO

A. TALAVERA DÍAZ

L. VALENCIANO CLAVEL



Arboleda, 1 – 28221 Majadahonda (Madrid). Telf. (91) 636 29 30 – Fax (91) 636 29 31
Plaça Josep Pallach, 12 – 08035 Barcelona. Telf. (93) 274 94 04 – Fax (93) 428 56 60
e-mail: erg@ergon.es

© Ergon

Reservados todos los derechos. All rights reserved.

ISSN-1133-0384

Depósito Legal: M-6600-1993

Impreso en papel libre de ácido



Printed on acid free paper



Volumen 12
Número 1
2007

VIROLOGIA

publicación oficial de la sociedad española de virología

SUMARIO

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Taxonomía de los virus: familia *Polioviridae*

R. Fernández Muñoz 1

Virus importados en nuestro ámbito sanitario: situación actual y riesgos de futuro

C. Domingo, X. Collao, A. Falcón, J. Ledesma, A. Negredo, F. Pozo, D. Roiz, A. Vázquez, S. Vázquez 7

COMENTARIOS A LA BIBLIOGRAFÍA INTERNACIONAL

Virología Molecular

Coordinadores: J. Gómez Castilla, R. Blasco Lozano

Traducción independiente de factores de iniciación mediada por el sitio interno de entrada al ribosoma del virus de la hepatitis C

A.M. Lancaster, E. Jan, P. Sarnow 36

Virología de Plantas

Coordinadores: E. Moriones Alonso, J. Romero Cano

El valor evolutivo de la recombinación está limitado por la capacidad modular del genoma

D.P. Martin, E. van der Walt, D. Posada, E.P. Rybicki 38

Evidencia de virus de plantas en la región de las islas argentinas, Antártida

V. Polischuk, I. Budzaniwska, T. Shevchenko, S. Oliynik 40

NOTICIAS

50 años de interferón

E. Páez 42

Artículo de Revisión

TAXONOMÍA DE LOS VIRUS: FAMILIA *POLIOMAVIRIDAE*

R. Fernández Muñoz

Servicio de Virología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid

FAMILIA *POLIOMAVIRIDAE*

Estructura taxonómica de la familia

Familia: *Poliomaviridae*

Género: Poliovirus

Especie tipo: Virus de simio 40 (Simian Virus 40, SV40)

Propiedades de las partículas víricas

Virus sin envuelta de 40 a 45 nanómetros de diámetro. Su cápsida icosaédrica está compuesta de 72 capsómeros en disposición distorsionada con número de triangulación T = 7 d. Se han observado microcápsidas, cápsidas vacías y formas filamentosas debido a una maduración aberrante.

Propiedades fisicoquímicas

Partículas víricas con Mr = 25 x 10⁶ daltones, densidad de flotación en gradientes de sacarosa y de CsCl 1,20 y 1,35 g/cm³ respectivamente, y coeficiente de sedimentación S_{20w} 240 S. Las partículas víricas son resistentes al tratamiento con éter, ácido e inestables al calentamiento durante una hora en presencia de 1 M MgCl₂.

Ácido nucleico

Las partículas víricas contienen una única molécula de ADN de doble hebra (dsADN). El tamaño del genoma es bastante uniforme dentro del género, con una media de aproximadamente 5 kbp (por ejemplo, para la cepa 776 de SV40 es de 5.243 pb, para JCV cepa Mad11 es de 5.130 pb, para BKV cepa Dunn es de 5.153 pb, para Poliovirus murino A2 es de 5.297 pb y para el poliovirus de baboon 2 es de 4.697 pb). El ADN constituye del 10 al 13% del peso de la partícula vírica y su contenido en G+C varía entre las especies entre el 40 y el 50%.

Proteínas

Actualmente se sabe que los genomas de los poliovirus codifican de 5 a 10 proteínas con pesos mole-

culares deducidos de las secuencias de ácidos nucleicos entre 7 y 88 kDa (Tabla 1). La transcripción a partir de un lado desde el origen de la replicación del ADN viral (ORI) produce ARN mensajeros para las proteínas tempranas, las cuales son proteínas no estructurales (no se incorporan en las partículas víricas) denominadas proteínas T que interfieren con la regulación de ciclo celular, y en determinados casos inducen transformación celular o formación de tumores en animales. A partir de cada gen T de poliovirus posiblemente por splicing alternativos se expresan de tres a cinco antígenos T distintos, los cuales comparten la secuencia de aminoácidos de su extremo amino. Las proteínas T inician la replicación bidireccional del genoma viral, así como la transcripción de los RNA mensajeros virales tardíos. Los RNA mensajeros tardíos se transcriben de la hebra complementaria a la usada para la transcripción temprana y se inicia en la dirección opuesta a partir del ORI.

Los transcritos tardíos codifican por las tres proteínas estructurales Vp1, VP2 y Vp3, así como por otra proteína no estructural conocida como LP1 o agnoproteína. La proteína Vp1 da cuenta de más del 70% del contenido en proteína de la partícula vírica, por lo que también se la conoce como la proteína estructural mayoritaria. Cinco moléculas Vp1 rodean una de Vp2 o de Vp3 para formar una asociación supramolecular estable o capsómero, y 72 capsómeros al azar se unen con simetría icosaédrica para formar cada partícula vírica. Las proteínas Vp2 y Vp3 podrían necesitarse para asegurar la encapsidación de determinados genomas de poliovirus. La agnoproteína podría facilitar el ensamblaje de las cápsidas, aunque no forma parte de las partículas virales maduras.

Lípidos

No detectados.

Carboidratos

No detectados.

TABLA 1. Tamaños en kDa de las proteínas de poliomavirus deducidos de las secuencia de DNA

Virus	MpyV	SV40	JCPyV	BKPyV	KPyV	LPyV	BPyV
<i>Proteínas estructurales:</i>							
VP1	42,4	39,9	39,6 (40)	40,1 (40)	41,7	40,2	40,5
VP2	34,8	38,5	37,4	38,3	37,4	39,3	39,1
VP3	22,9	27,0	25,7	26,7	25,2	27,3	26,9
<i>Proteínas no estructurales:</i>							
T	88,0	81,6 (94)	79,3 (94)	80,5	72,3	79,9	66,9
mT	48,6	ND	ND	ND	ND	ND	ND
T 135	ND	ND	(17)	*	ND	ND	ND
T 136	ND	ND	(17)	*	ND	ND	ND
T 165	ND	ND	(22-23)	*	ND	ND	ND
17kT	ND	(17)	ND	ND	ND	ND	ND
tT	*	ND	(17)	ND	ND	ND	ND
t	2,8	20,4	20,2	20,5	18,8	22,2	13,1
LP1/agno	ND	7,3	8,1	7,4	ND	ND	13,1

*Números: tamaño deducido. Números en () son tamaños observados para proteínas expresadas; * Proteínas observadas que carecen de tamaño deducido y expresado. ND: proteínas no detectadas.*

ORGANIZACIÓN GENÓMICA Y REPLICACIÓN

Las partículas víricas que se unen a los receptores celulares, gangliósidos y posiblemente otros co-receptores proteicos específicos (antígenos de histocompatibilidad de clase I para SV40, la integrina $\alpha 4 \beta 1$ para poliomavirus o el receptor de serotonina 5HT_{2A} para JCV), mediante endocitosis son transportadas a caveosomas (SV40, BKV) o vesículas cubiertas por clatrina JCV), retículo endoplásmico y desde ahí, posiblemente tras una descapsidación parcial, son transportadas al núcleo celular.

En una infección productiva (lítica) la transcripción del genoma vírico (el genoma de SV40 fue el primer genoma completamente secuenciado de un virus de organismos eucarióticos, Reddy et al. 1978; Fiers et al. 1978) puede dividirse en temprana y tardía, según tenga lugar antes o después del inicio de la replicación del DNA viral. La transcripción de las regiones tempranas y tardías está controlada por promotores separados mediante la unión de factores de transcripción y elementos reguladores en cis. La transcripción temprana tiene lugar a partir de, aproximadamente, la mitad de solamente una de las hebras del DNA

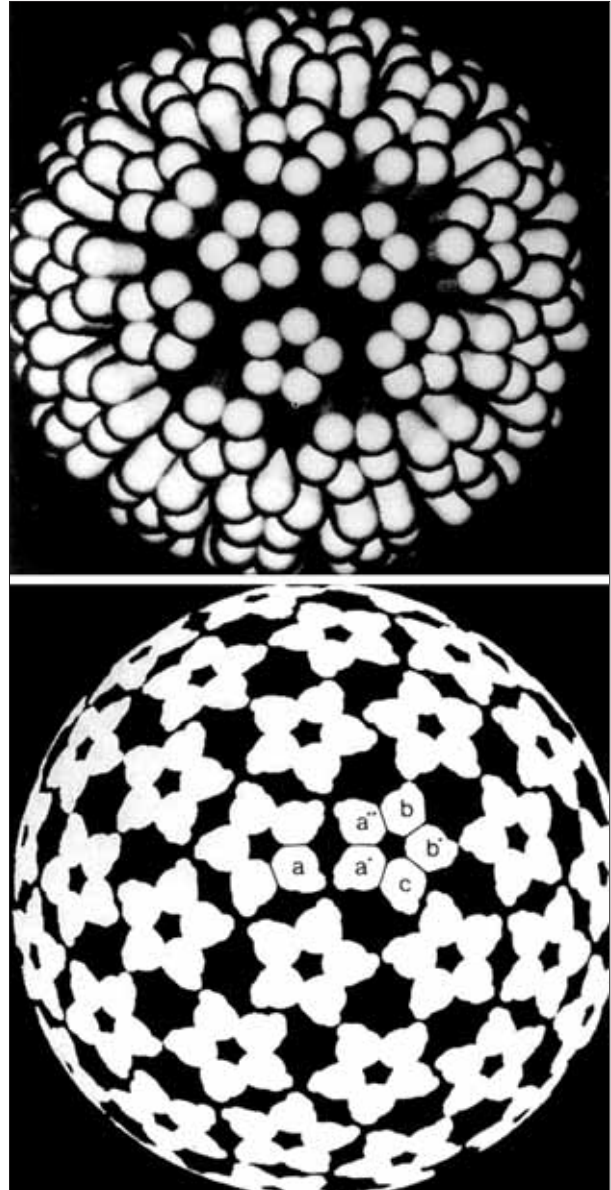


FIGURA 1. Panel superior: representación gráfica por ordenador de la superficie de la cápsida de poliomavirus murino. La estructura icosaédrica incluye 360 subunidades de VP1 ordenadas en 12 capsómeros pentavalentes y 60 hexavalentes. Panel inferior: relaciones de enlaces entre capsómeros. Cada unidad icosaédrica asimétrica comprende 6 moléculas VP1 e incluye una subunidad de un pentámero pentavalente. Las seis subunidades simétricamente diferentes se han designado como a, a', a'', b, b', y c que corresponden a tres estados de enlace diferentes (Salunke et al. 1986).

viral, mientras que la tardía lo hace de la otra hebra y en dirección opuesta (Fig. 2).

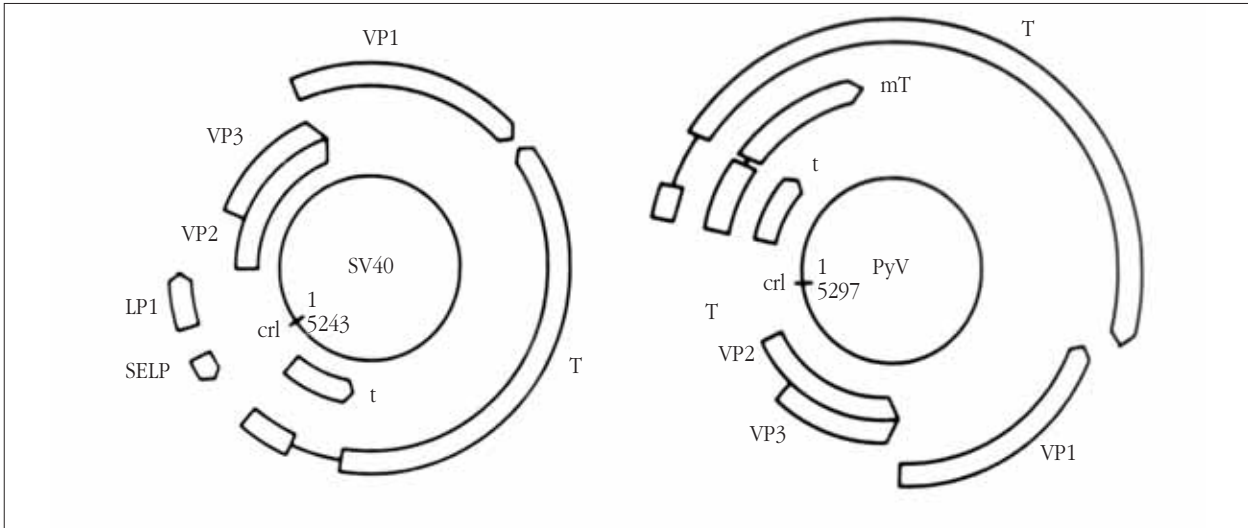


FIGURA 2. Diagramas de los genomas y proteínas codificadas de SV40 (izquierda) y poliomavirus (derecha). Los círculos internos representan los dsDNA virales (tamaños en pares de bases, origen de replicación: ori, las flechas externas representan las proteínas codificadas o marcos de lectura (ORF), así como la dirección de la transcripción. Los intrones se representan como líneas.

Los precursores de los RNA mensajeros sufren un procesamiento postranscripcional que comprende capping y poliadenilación en sus extremos respectivos 5' y 3', así como splicing, fenómeno observado por primera vez en 1976 al comparar las secuencias directas del DNA del genoma viral y del RNA mensajero tardío de SV40 en el laboratorio de Sherman Weissman en *Yale University* (Celma et al. 1977), y visualizado por microscopía electrónica por Hsu y Ford, 1978, Tooze 1981). Se obtiene un aprovechamiento muy eficaz de la capacidad codificadora de su pequeño genoma mediante splicing alternativos y solapamiento de marcos abiertos de lectura (ORF). Los mRNAs tempranos codifican proteínas no estructurales reguladoras que actúan en cis o en trans. Estas incluyen proteínas requeridas para la iniciación de la replicación del DNA viral y la síntesis de los mRNAs tardíos. Su expresión conduce a des-represión de algunos enzimas de la célula huésped y a la estimulación de la síntesis del DNA celular. Anterior al comienzo de la fase tardía se inicia en el núcleo la replicación del DNA vírico. La traducción de la mayoría de los transcritos tardíos produce las proteínas estructurales que forman la cápsida del virus. Entre las modificaciones post-traducción de algunas proteínas tempranas y tardías se incluyen fosforilaciones, N-acetilaciones por ácidos grasos, ADP-ribosilaciones, metilaminaciones, adenilaciones, glicosilaciones, y sulfatolaciones. Varias proteínas víricas contienen secuen-

cias denominadas señales de localización nuclear, las cuales facilitan el transporte de estas proteínas al núcleo celular donde tiene lugar la maduración de las partículas víricas, las cuales se liberan por la lisis de las células infectadas. La construcción del primer mapa genético mediante el empleo de enzimas de restricción se realizó en SV40 por David Nathans et al. a primeros de los años 70 (Nathans et al. 1974). Y el clonado del genoma de SV40 por Paul Berg et al. marcó el comienzo de la era del DNA recombinante (Jackson, Symon y Berg, 1972). Los poliomavirus expresan varias proteínas no estructurales: grande T, mediana (mT) y pequeña t en los poliomavirus de raton y de hámster; grande T, 17kT y pequeño en virus de Simio 40 (SV40). En JCPyV además de la proteína no estructural grande T y de la pequeña t, se han descrito otras tres T intermedias denominadas T' (T' 135, T'136 y T'165). Para BKVPyV se han identificado proteínas T' similares, aunque no se han determinado sus pesos moleculares con precisión. Para BKPyV no se ha identificado un mRNA que codifique la proteína t de otros poliomavirus. Las proteínas T, así denominadas por su implicación en tumorigénesis y transformación celular, juegan papeles fundamentales en la regulación de la transcripción y replicación del DNA. La proteína T mejor caracterizada, la proteína T grande de SV40, muestra múltiples funciones que han podido ser asignadas a diferentes dominios de la misma.

La replicación del DNA se inicia por la unión específica del antígeno T al único origen de replicación en el genoma del virus y a su interacción con DNA polimerasas del huésped. Debido a la limitada capacidad codificadora del genoma de los poliomavirus, su capacidad replicadora depende, en gran medida, de la maquinaria celular, incluyendo factores de transcripción nucleares. La replicación del DNA viral procede de forma bidireccional, produciéndose estructuras de Cairns, y terminando aproximadamente a 180° del origen de replicación. En las fases tardías de la replicación se han observado moléculas en círculo rodante. Las proteínas víricas implicadas en la iniciación pueden también participar en la elongación mediante actividades helicasa y ATPasa.

La región reguladora no codificadora de todos los poliomavirus está situada entre las secuencias que codifican por las proteínas tempranas y tardías, y esta secuencia contiene elementos promotores y potenciadores (enhancer). Para cada especie de poliomavirus la secuencia de la región reguladora es supervariable y revelan numerosas variaciones en su estructura. En el poliomavirus humano JCPyV, como es otros poliomavirus, la secuencia de nucleótidos de la región reguladora se ha demostrado que regula los niveles de transcripción y replicación.

PROPIEDADES ANTIGÉNICAS

Los poliomavirus humanos JCPyV y BKVPyV pueden detectarse por hemaglutinación de hematíes humanos del grupo 0. Las partículas víricas se unen a la superficie de los hematíes produciéndose una red tridimensional en suspensión conocida como hemaglutinación. Mediante diluciones seriadas se puede determinar un título expresado en Unidades de Hemaglutinación (*HA Units*).

Antisueros frente a virus rotos pueden detectar antígenos compartidos entre las especies del género. Los miembros del género poliomavirus se pueden distinguir antigénicamente mediante ensayos de neutralización, inhibición de la hemaglutinación, e inmunomicroscopía electrónica. Niveles de anticuerpos frente a JCPyV, BKPyV y SV40 se pueden también determinar por enzima ligado inmunoensayos (ELISA) cubriendo pocillos de placas de microtiter u otras fases sólidas, como microesferas o tubos, con partícula víricas o proteínas virales recombinantes. Empleando anticuerpos policlonales o monoclonales se puede demostrar reactividad cruzada entre las proteínas T de los

distintos poliomavirus de los primates. Sin embargo, mediante anticuerpos específicos disponibles se pueden distinguir epítomos entre las proteínas T de JCPyV, BKPyV y SV40.

PROPIEDADES BIOLÓGICAS

Cada virus tiene un rango específico de huéspedes, tanto en la naturaleza como en cultivos celulares. El rango de huéspedes es, en general, altamente restringido, aunque células que no sustentan replicación de un virus pueden ser transformadas por la acción de las proteínas tempranas del virus.

Aunque la ruta de transmisión no se conoce con exactitud, la diseminación de los virus sigue a la reactivación de infecciones persistentes latentes durante períodos de inmunosupresión como en secreción urinaria en trasplantes de órganos o durante el embarazo. La transmisión podría producirse por contacto físico o vías respiratorias, como en el caso del JCPyV cuyas nucleocápsidas han sido detectadas en las amígdalas.

Los poliomavirus humanos se encuentran ampliamente distribuidos a nivel mundial y así, se detectan anticuerpos en la mayoría la población sana. Es frecuente el establecimiento de infecciones persistentes, especialmente a edades tempranas, y el virus puede permanecer latente en distintos en distintos sitios como las amígdalas, los riñones, tejido linfoide o médula ósea, mostrando en general una alta expresión selectiva en determinado tejido. La expresión en el riñón se observa con frecuencia acompañada de viruria, especialmente en receptores de trasplante renal.

La infección por BKPyV es una complicación observada con frecuencia creciente en trasplantes renales derivando en nefropatía o cistitis. El poliomavirus humano JCPyV puede infectar y destruir oligodendrocitos en el sistema nervioso central en pacientes con inmunosupresión grave, causando a la enfermedad desmielinizante de curso mortal leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML). La PML es una complicación de la infección por el VIH-1 afectando al sistema nervioso central, que puede afectar al final a cerca del 5% de los pacientes con SIDA. El SV40 puede también causar en macacos rhesus una enfermedad similar a PML.

La mayoría de los poliomavirus pueden ser oncogénicos en roedores y algunos primates, así el JCPyV puede inducir tumores en monos de cara de búho y monos ardilla.

Ha suscitado interés la posible asociación entre infección por poliomavirus y el desarrollo de tumores cerebra-

les y mesotelomas en humanos, aunque resultados recientes sugieren que es improbable. Por otro lado, poliomavirus del ratón en determinadas condiciones producen una variedad de tumores en su huésped natural.

La transformación celular y la oncogénesis son consecuencia de la expresión de determinadas proteínas virales tempranas y su interacción con determinadas proteínas celulares supresoras de tumores (p53, pRB y otras, algunas de las cuales, como p53 fueron descubiertas por su interacción con aquellas proteínas víricas, como la proteína T de SV40. El primer gen supresor de tumores, la proteína p53, fue identificada por su interacción con el antígeno T del virus SV40 en la segunda mitad de la década de 1970 en los laboratorios de Arnold Levine, Lionel Crawford y Robert Carroll (Linzer y Levine 1979; Lane y Crawford 1979; y Melero et al. 1979). En células transformadas y tumorales el genoma de los poliomavirus se encuentra generalmente, integrado en los cromosomas de la célula huésped.

LISTA DE LAS ESPECIES DEL GÉNERO

- Poliomavirus del mono verde africano
(*African Green Monkey Polyomavirus*)
- Poliomavirus del mono verde africano [K02562] AGMPyV
- Poliomavirus linfotrópico B LPyV
- Poliomavirus del babuino 2
(*Baboon polyomavirus 2*) BPyV-2
- Poliomavirus BK (*BK Polyomavirus*) BKPvV
- Poliomavirus bovino
(*Bovine Polyomavirus*)
- Polyomavirus bovino [D00755] BpyV
- Virus del macaco ursino o rabón
(*Stumpt-tailed macaque virus*)
- Virus del riñón fetal de rhesus
(*Fetal rhesus kidney virus*)
- Poliomavirus del polluelo del periquito
(*Budgerigar fledgling disease polyomavirus*)
- Poliomavirus de la enfermedad del polluelo del periquito BFPyV
- Poliomavirus del hámster
(*Hamster polyomavirus*)
- Papovavirus del hámster
(*Hamster papovavirus*) HapV
- Poliomavirus del hámster
(*Hamster polyomavirus*) [X02449] HaPyV

- Poliomavirus humano #
(*Human polyomavirus*)
- Poliomavirus JC (*JC polyomavirus*)
•Poliomavirus JC [J02226] JCPyV
- Virus neumotrópico murino
(*Murine peumotropic virus*)
- Poliomavirus Kilham
(*Kilham polyomavirus*) KPyV
- Virus neumotrópico del ratón [M55904] MPTV
- Poliomavirus murino
(*Murine polyomavirus*)
- Poliomavirus murino [J02288] MPyV
- Virus vacuolizante del riñón del conejo
(*Rabbit kidney vacuolating virus*)
- Virus vacuolizante del riñón del conejo RKV
- Virus de simio 40 (*Simian virus 40*)
- Virus de simio 40 [J02400] SV-40
- Virus de simio 12 (*Simian virus 12*) SV-12

Especies provisionalmente incluidas en el género

Poliomavirus de rata atímica (*Athymic rat polyomavirus*).

Lista de virus no asignados a la familia

Ninguno.

Relaciones filogenéticas dentro de la familia

No disponibles.

Similitud con otros taxones

Hasta el VII informe del ICTV el género *polyomavirus* se asignó a uno de los dos géneros de la familia *Papoviridae*, siendo el otro género el de los papilomavirus.

Lista provisional hasta que se establezcan los criterios de separación entre las especies de virus en el género poliomavirus.

[Número de acceso de la secuencia]

Origen de los nombres

Polioma: del griego *poli*: muchos y *-oma*: designando tumores.

Esta descripción taxonómica actualizada de la familia *Poliomaviridae* (*Polyomaviridae*) constituye la primera

entrega de monografías correspondientes a otras familias de virus elaboradas por miembros de la Sociedad Española de Virología y que irán apareciendo incluidas en la revista VIROLOGÍA. La Fundación Glaxo-Wellcome España ha patrocinado la traducción original y patrocina la publicación actualizada de los distintos capítulos de la taxonomía de virus.

BIBLIOGRAFÍA

1. Carrasco L, Almendral JM (eds.). Virus patógenos. Madrid Ed. Helice; 2006. p. 187-208.
2. Celma ML, Dahr R, Pan J, Weissman SM. Comparison of the nucleotide sequence of the messenger RNA for the major structural protein of SV40 with the DNA sequence encoding the amino acids of the protein. *Nucleic Acids Res* 1977; 4: 2549-59.
3. Fauquet CM, Mayo MA, Maniloff J, Desselberger U, Ball LA (eds.). Virus taxonomy, Eight Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. Amsterdam: Elsevier; 2005. p. 231-8.
4. Fiers WR, Contreras R, Haegeman G, Rogiers R, van der Voorde H, van Herreweghe J, et al. The complete nucleotide sequence of SV40 DNA. *Nature* 1978; 273: 113-7.
5. Hsu M-T, Ford J. A novel sequence rearrangement of SV49 late RNA. *Cold Spring Harbor Symp. Quant Biol* 1978; 42: 571-9.
6. Jackson DA, Symons RH, Berg P. Biochemical method for inserting new genetic information into DNA of Simian Virus 40: Circular SV40 DNA molecules containing lambda phage genes and the galactose operon of *Escherichia coli*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1972; 69: 2904-9.
7. Knipe DM, Howley PM (eds.). *Fields virology*. Fifth edition. Philadelphia, USA: Lippincott; 2007. p. 2263-98.
8. Lane DP, Crawford LV. T antigen is bound to a host protein in SV40 transformed cells. *Nature* 1979; 278: 261-3.
9. Linzer DH, Levine AJ. Characterization of a 54 Kilodalton cellular protein SV40 tumor antigen in SV40 transformed cells. *Cell* 1979; 17: 43-52.
10. Melero JA, Stitt DT, Mangel F, Carroll RB. Identification of a new polypeptide species (48-55K) immunoprecipitable by antiserum to purified large T antigen and present in SV40 infected and -transformed cells. *Virology* 1979; 93: 466-75.
11. Nathans D, Adler S, Brockman WW, Danna KJ, Lee TN, Sacks GH. Use of restriction endonucleases in analyzing the genome of simian virus 40. *Fed Proc* 1974; (5): 1135-8.
12. Reddy VB, Thimmappaya B, Subramanian BS, Zain BS, Pan J, Ghosh PK, Celma ML, Weissman SM. The genome of Simian Virus 40. *Science* 1978; 200: 494-500.
13. Salunke DM, Caspar DLD, Garcea RL. Self-assembly of purified polyomavirus capsid protein VP1. *Cell* 1986; 46: 895-904.
14. Tooze J (ed.). *DNA tumor viruses*. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 1981. p. 61-204.

VIRUS IMPORTADOS EN NUESTRO ÁMBITO SANITARIO: SITUACIÓN ACTUAL Y RIESGOS DE FUTURO

C. Domingo¹, X. Collao^{1,2}, A. Falcón¹, J. Ledesma³, A. Negredo¹, F. Pozo¹, D. Roiz^{1,4}, A. Vázquez¹, S. Vázquez¹

¹Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Majadabonda. ²Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad de Valparaíso, Chile. ³Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Farmacia, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares. ⁴Departamento de Patología Animal y Enfermedades Parasitarias. Facultad de Veterinaria. Universidad de Zaragoza, Zaragoza

INTRODUCCIÓN

El cambio sufrido en la velocidad del transporte, tanto de personas como de mercancías, así como los cambios sociales y demográficos de los últimos años favorece que se produzcan al año millones de desplazamientos de individuos entre diversas áreas geográficas o continentes, ya sea por turismo, relaciones comerciales, o emigración. En la actualidad se considera que este intenso flujo de personas y mercancías participa cada vez en mayor medida en la distribución, tanto de los patógenos infecciosos como de sus vectores o reservorios. Así, dentro de la epidemiología de las enfermedades infecciosas, los viajeros no deben ser considerados únicamente como sujetos que sufren infecciones durante su viaje, sino que pueden considerarse como verdaderos vectores en la distribución global de las enfermedades.

En este contexto, los virus considerados “exóticos” o “importados” merecen especial atención por el riesgo que algunos de ellos representan. Recientemente hemos presenciado la aparición de nuevos virus (SARS), y la expansión de zoonosis (gripe aviar), que en determinadas circunstancias podrían originar un virus pandémico. Por otro lado, algunos virus, como dengue, fiebre amarilla, West Nile, chikungunya, o rabia, así como sus vectores o reservorios han experimentado un proceso de emergencia y expansión por lo que nuevas áreas geográficas han pasado a considerarse como zonas de riesgo de introducción, mientras que, a su vez, los filovirus y arenavirus han causado casos importados de considerable gravedad y han generado una gran alarma social por su facilidad de transmisión.

Cada uno de estos virus representa un problema epidemiológico diferente no sólo en los países donde causan la mayor carga de enfermedad, sino también en aquellos, como España, en los que la probabilidad de que un paciente presente una infección por un virus importado se incrementa año tras año. Por ello, en esta revisión hemos

querido presentar la situación actual en la que se encuentran determinados virus, considerados importados en nuestro ámbito sanitario en este momento, el problema que suponen como enfermedad importada y, por último, analizar que factores de riesgo podrían intervenir en la introducción de algunos de ellos en nuestro territorio.

VIRUS RESPIRATORIOS

Coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV)

El síndrome respiratorio agudo grave o SARS (del inglés, *Severe Acute Respiratory Syndrome*) ha sido la primera pandemia del siglo XXI. El SARS es una enfermedad infecciosa emergente causada por un nuevo coronavirus, SARS-CoV.

Los coronavirus son grandes virus con envuelta y genoma ARN de polaridad positiva, que reciben su nombre por las proteínas de la espícula que presentan de forma radiada en la superficie del virión. Las proteínas estructurales son las mismas en todos los coronavirus, incluyendo la proteína de la envuelta (E), matriz o de membrana (M), espícula (S) y nucleocápsida (N), siendo la proteína de la espícula necesaria para la unión y entrada del virus en la célula⁽¹²⁰⁾. Sin embargo, el coronavirus del SARS tiene ocho fases de lectura abiertas adicionales a los demás coronavirus, conocidas como proteínas accesorias, siendo por el momento desconocida la función de la mayoría de ellas⁽²⁰⁵⁾.

El SARS se detectó por primera vez en la provincia de Guandong, China, el 16 de noviembre de 2002, extendiéndose rápidamente por todo el mundo, llegando a afectar a 8.096 personas en 29 países y causando 774 muertes, con una tasa de mortalidad del 9,6% (OMS). Los países más afectados en este brote fueron China, Hong Kong, Taiwan, Canada y Singapur (Fig. 1). La epidemia fue declarada eventualmente bajo control el 5 de julio de 2003; sin embargo,



FIGURA 1. Países donde se han notificado casos humanos de SARS

hubo nuevos casos esporádicos por accidentes de laboratorio en septiembre y diciembre de 2003 en Singapur y Taiwán, e incluso el virus reapareció de nuevo en Guandong entre diciembre de 2003 y enero de 2004. El último caso de infección por el virus se declaró en abril de 2004 debido a un accidente de laboratorio en China⁽²⁰³⁾.

Los síntomas que presenta la enfermedad causada por el SARS son dolor de cabeza, mialgia, fiebre alta, tos, disnea, que en los casos graves viene seguida de una neumonía atípica aguda, insuficiencia respiratoria y muerte.

La transmisión del SARS durante las epidemias anteriormente descritas fue esencialmente nosocomial, y el mayor número de transmisiones se dio en hospitales e instituciones sanitarias, especialmente antes del diagnóstico de la enfermedad y de la instauración de medidas de protección adecuadas. La transmisibilidad del virus es máxima al quinto día tras la aparición de los síntomas⁽¹²²⁾; no habiéndose documentado la transmisión en casos asintomáticos ni convalecientes⁽¹⁵⁷⁾. El virus se transmite en pequeñas gotas durante el estrecho contacto de persona a persona y no por el aire contaminado.

El género *Coronavirus* se divide en 3 grupos antigénicos. El grupo 1 contiene el coronavirus humano 229 (HCoV-229E), virus porcinos productores de gastroenteritis y virus felinos productores de peritonitis. El grupo 2 incluye el coronavirus humano OC43 (HCoV-OC43), coronavirus bovinos y virus de la hepatitis murinos. El grupo 3 está formado por virus aviares productores de bronquitis infecciosa. El coronavirus del SARS (SARS-CoV) es un nuevo miembro

del género *Coronavirus*, pero no pertenece a ninguno de los 3 grupos anteriores, aunque tiene alta homología con los virus del grupo 2. El SARS-CoV parece haberse originado en animales. Se han encontrado virus similares a SARS-CoV (*SARS-CoV like virus*) en civetas (*Paguna larvata*) y perros de las praderas (*Nyctereutes procyonoides*) de mercados de animales vivos en la provincia de Guandong, con más de un 99% de homología de secuencia con SARS-CoV⁽⁷⁷⁾. Los virus del grupo de SARS-CoV que existen en animales no producen enfermedad similar a SARS en los hospedadores naturales y no se transmiten del animal al hombre. Sólo en ciertas circunstancias, estos virus parecen haber evolucionado para dar lugar a un SARS-CoV *inicial o temprano*, capaz de transmitirse de animales a humanos y de humano a humano, dando lugar a brotes localizados y a una enfermedad humana de poca gravedad. Este virus *temprano* parece haber seguido evolucionando en humanos bajo presión selectiva, para dar lugar al SARS-CoV tardío, capaz de ocasionar brotes locales o globales y producir la enfermedad del SARS con una alta tasa de mortalidad. El SARS-CoV *temprano* se encuentra genéticamente más próximo al virus animal similar a SARS-CoV que al virus humano *tardío*, que tiene una delección en su genoma de 29 nucleótidos, incluso de 415 nucleótidos en algunos casos^(77,36).

Parece que el SARS-CoV procede originalmente de virus encontrados en animales. Este virus, por tanto, ha cruzado la barrera interespecie infectando a humanos en diferentes ocasiones independientes desde el año 2002; generando el brote de la temporada 2002-2003, y un post-brote en personas que tuvieron contacto con animales infectados con cepas de SARS-CoV significativamente diferentes a las del brote anterior. Además, se ha encontrado una pequeña proporción de personas sanas en Hong Kong que han estado expuestas a virus del grupo de SARS-CoV, al menos, 2 años antes del brote del año 2003⁽²³³⁾. Estos datos indicarían que podría ocurrir una nueva epidemia de SARS en cualquier momento en el futuro, debido a SARS-CoV que evolucionen a partir de virus del grupo de SARS-CoV en hospedadores animales. Se han encontrado virus con una alta homología de secuencia con SARS-CoV en murciélagos, indicando que podrían ser el reservorio natural del grupo de los SARS-CoV^(119,115).

En cualquier caso, la transmisión de animal a humano se ha dado únicamente en China, y todos los demás países han tenido casos aislados, o brotes originados a partir

de un individuo infectado, procedentes de China. El riesgo de introducción de SARS-CoV sería, por lo que se conoce hasta el momento, a través de viajeros infectados. El mayor riesgo sería en caso de que el viajero esté infectado con un virus *tardío* o evolucionado, que sea capaz de transmitirse eficazmente de humano a humano. Se han realizado estudios de vigilancia de circulación del virus en los mercados de animales vivos en la provincia de Guangdong, China, y parece que la cantidad de virus del grupo de SARS-CoV en animales desde mayo a noviembre de 2004 disminuyó drásticamente⁽²¹⁹⁾. Estos datos parecían sugerir que la posibilidad de re-emergencia del virus había disminuido mucho⁽²¹⁹⁾. En el caso de una nueva epidemia, las medidas de control inmediatas serían el control de viajeros y el aislamiento de los casos que presenten los posibles síntomas de la enfermedad. Puesto que el virus se transmite eficazmente varios días después de la aparición de los síntomas⁽¹²²⁾, aparece una ventana de tiempo que permite que el aislamiento sea efectivo para evitar la dispersión del virus.

Hoy en día no existe todavía ningún tratamiento eficaz para el SARS. Tan sólo se ha descrito cierta eficacia en algunos pacientes críticos de SARS con la administración de pulsos de 250-500 mg/día de metilprednisolona durante un período de 3 a 6 días. También se ha asociado a mejoría clínica la administración de una baja dosis de esteroides como terapia inicial del SARS. En los casos graves se llegó a probar la administración de suero de pacientes convalecientes⁽²⁰⁹⁾.

En la actualidad se está trabajando en el desarrollo de una vacuna efectiva contra el SARS-Cov que permita a la comunidad de la salud pública estar preparada para una posible reaparición de la enfermedad. Existen cuatro prototipos de vacunas potenciales basadas en: a) vacunas terapéuticas y anticuerpos neutralizantes; b) SARS-CoV inactivados; c) virus recombinantes y estructuras análogas a virus (VLPs); y d) vacunas de ADN.

En primer lugar, se han generado anticuerpos monoclonales específicos de la proteína S que neutralizan el virus^(15,230,210). Estos anticuerpos han sido ensayados en ratones⁽²⁰²⁾, y los anticuerpos monoclonales humanos han dado resultados esperanzadores en hurones⁽²⁰⁸⁾. A su vez, la inoculación en ratones de SARS-CoV inactivado por radiación ultravioleta, β -propiolactona, o formalina han dado también resultados muy positivos^(204,206,229). Por otro lado, se han ensayado en ratones varios virus recombinantes que expresan diferentes proteínas de SARS-CoV. Baculovirus⁽⁹⁰⁾,

parainfluenza bovino tipo 3 (BHPIV3)⁽²³⁾, virus *vaccinia* de Ankara modificado (MVA)⁽¹⁵⁾, adenovirus y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)⁽¹⁵⁵⁾, son algunos ejemplos. En el caso de las vacunas de ADN, se ha detectado una respuesta inmune adecuada en animales inoculados con plásmidos que expresan, o bien la proteína S⁽²²⁸⁾ o la proteína N⁽¹⁰⁷⁾.

Gripe aviar H5N1

La gripe aviar, una enfermedad que afecta principalmente a las aves y que es bien conocida desde hace años en el ámbito de la sanidad animal, es causada por diferentes subtipos del virus de la gripe A. En las aves domésticas se pueden distinguir dos tipos de infección, diferenciadas por el grado de patogenicidad, dependiendo del subtipo infectante. Por el contrario, las aves acuáticas migratorias, especialmente los patos silvestres, constituyen el reservorio natural de todos los subtipos del virus gripe A y están perfectamente adaptadas a los diferentes subtipos del virus de la gripe, de manera que no muestran ningún síntoma de enfermedad cuando están infectadas. Sólo en raras ocasiones alguno de estos subtipos aviarios pueden infectar a otras especies, incluido el ser humano.

El subtipo H5N1 del virus de la gripe A era considerado un patógeno exclusivo de las aves, hasta que en 1997 se detectaron los primeros casos de infección en seres humanos en Hong Kong. A comienzos de 2004 la capacidad de este virus para saltar la barrera interespecie quedó patente de nuevo, cuando se comunicaron los primeros casos de infección en humanos por el subtipo H5N1 en varios países del Sudeste Asiático. Desde su reemergencia, el virus se ha vuelto endémico en determinadas regiones del continente asiático, y se ha ido extendiendo progresivamente a otros países de Oriente Medio, África y Europa, en unas ocasiones afectando a aves domésticas y aves silvestres, y en otras a seres humanos expuestos a aves infectadas o al material contaminado con sus excreciones (para acceder a mapas actualizados visitar la página web <http://gamapservr.OMS.int/mapLibrary/app/searchResults.aspx>).

En el último informe oficial de la OMS comunicado antes de la elaboración de este artículo (19 de septiembre de 2006), se documentaban oficialmente un total de 247 casos de infección en humanos, resultando en 144 casos de muerte (58,3%), la mayor parte de ellos concentrados

en Vietnam, Tailandia, Indonesia y China, aunque también aportan casos Camboya, Egipto, Turquía, Irak y Azerbaiyán. Sin embargo, estas cifras, que se corresponden con el número de casos oficialmente reconocidos por la OMS, con toda probabilidad no representan la verdadera magnitud de los casos de infección. Los estudios serológicos en población expuesta que comienzan a realizarse, probablemente apunten a que la infección puede estar más extendida, y la letalidad bastante más moderada de lo que podría deducirse a partir del número oficial de casos, como ya ocurrió en el brote de Hong Kong en 1997, donde se observó una mayor tasa de seropositivos anti-H5 en familiares de personas infectadas, así como en los profesionales sanitarios expuestos a pacientes infectados⁽²⁴⁾.

La práctica totalidad de los estudios epidemiológicos y moleculares realizados hasta ahora en los casos de infección en humanos, demuestran que la transmisión del virus aviar se había producido directamente desde las aves. En consecuencia, la mayor parte de los casos de infección en humanos vendrían precedidos por brotes de gripe aviar existentes en las explotaciones avícolas del entorno. Aunque se han descrito casos probables de transmisión persona a persona⁽²¹⁾, éstos, por el momento, constituyen casos aislados de transmisión no eficaz, limitada a miembros de una misma familia que han estado en contacto íntimo.

En la actualidad, la introducción del subtipo H5N1 en nuestro país estaría vinculada a las aves migratorias procedentes de países afectados, que podrían entrar en contacto e infectar a las aves domésticas. Sin embargo, las condiciones de explotación avícola en nuestro país son radicalmente diferentes a las existentes en los países en los que se han detectado casos de infección en humanos. En este sentido, el Ministerio de Agricultura Pesca y Alimentación estableció una serie de medidas específicas de protección en relación con la gripe aviar (Orden APA/3553/2005 - BOE nº 275). El hallazgo del primer caso de gripe aviar en España, un somormujo en el humedal de Salburua en Álava, reafirma esta vía de entrada.

Por otro lado, el virus podría ser introducido en nuestro ámbito sanitario con la llegada de casos importados desde países afectados. No obstante, la ineficacia actual en la transmisión del virus de persona a persona garantizaría su contención. De hecho, en la fase de alerta pandémica en que nos encontramos actualmente, la OMS no recomienda ningún tipo de restricción a los viajeros que se diri-

jan a áreas afectadas, ni la vigilancia rutinaria de viajeros procedentes de las mismas. Se recomienda, sin embargo, evitar el contacto con aves, vivas o muertas, o algunos de sus productos, así como visitar granjas, mercados o cualquier otro lugar que pudiera estar contaminado a partir de las secreciones o excreciones de las aves.

Hay que tener en consideración, no obstante, que el subtipo H5N1 podría llegar a adaptarse al ser humano y transmitirse eficazmente de persona a persona representando una seria amenaza para la salud pública. A partir de este momento, el virus resultante ya no se consideraría un virus aviar, sino un subtipo del virus de la gripe humano, con capacidad para provocar una pandemia. Este nuevo virus con potencial pandémico puede generarse de dos maneras, bien mediante el intercambio de algunos de los segmentos genómicos del subtipo H5N1 con uno de los subtipos que infectan habitualmente al ser humano, H1N1 y H3N2, cuando coinfectan una misma célula, o bien mediante mutaciones puntuales en el genoma del subtipo H5N1 en su proceso de adaptación a nuevos hospedadores.

No existe, por ahora, una vacuna específica que pueda prevenir la infección por H5N1 en el ser humano. A pesar de que después de la emergencia del virus en 1997 se desarrollaron varias vacunas específicas, que demostraron su ineficacia frente a cepas aisladas en 2003, debido a las diferencias antigénicas observadas entre una y otra cepas⁽⁹²⁾, indicando que la deriva antigénica afecta igualmente a subtipos aviáres. Se recomienda, no obstante, la vacunación del personal de riesgo, como trabajadores de explotaciones avícolas, trabajadores implicados en las labores de sacrificio de aves y personal sanitario de las zonas afectadas, con la vacuna de la gripe de la temporada en curso, de manera que, aunque sólo protegerá de la infección con los subtipos que infectan habitualmente al ser humano, H1N1 y H3N2, se minimizan las posibilidades de coinfección y, por consiguiente, el intercambio de material genómico entre ellas y la posibilidad de generar un nuevo virus pandémico.

Sin duda alguna, el futuro de la prevención y el control frente a la infección por cualquier subtipo del virus de la gripe, incluido el posible virus pandémico, estará vinculado a la utilización de la genética reversa en la elaboración de vacunas. Esta tecnología permite la recuperación de virus viables recombinantes a partir de células co-trans-

fectadas con diferentes plásmidos donde se integran cada uno de los ocho segmentos genómicos que componen el virus. Los genes inmunógenos, hemaglutinina y neuraminidasa, procedentes de la cepa circulante frente a la que se quiere inmunizar a la población y los seis restantes procedentes de un virus adaptado utilizado como semilla⁽²⁰¹⁾.

El tratamiento de elección en casos de infección por H5N1 es oseltamivir, un inhibidor de la neuraminidasa. No obstante, comienzan ahora a aparecer los primeros aislamientos resistentes a esta droga⁽³⁹⁾. Este mismo antiviral está siendo utilizado también con fines profilácticos en familiares de enfermos y personal sanitario expuesto a enfermos.

VIRUS TRANSMITIDOS POR ARTRÓPODOS

Dengue

Los virus dengue (VDEN) pertenecen al género *Flavivirus* junto con otros virus de gran importancia en salud pública, tanto por su morbilidad como por su mortalidad, como son el virus de la fiebre amarilla (VFA), el virus *West Nile* (VWN), el virus de la encefalitis japonesa (VEJ), de la encefalitis de Sant Louis (VESL), el virus de la encefalitis transmitida por garrapatas (VETG) o el virus *Murray Valley* (VMV) entre otros. Los Flavivirus son virus icosaédricos, envueltos, de pequeño tamaño (30-40 nm), que contienen un ARN monocatenario de polaridad positiva que codifica tres proteínas estructurales (C, preM/M, E) y al menos, 7 proteínas no estructurales (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B y NS5)⁽¹³⁴⁾.

Las infecciones por dengue están causadas por cuatro serotipos diferentes de VDEN antigénicamente relacionados (VDEN-1, VDEN-2, VDEN-3, VDEN-4). Los cuatro serotipos pueden causar en el hombre, desde un síndrome febril inespecífico, denominado fiebre por dengue (FD), hasta una enfermedad grave: la fiebre hemorrágica por dengue (FHD) y el *shock* por dengue (SD). La gravedad de la infección depende fundamentalmente de la edad y del *status* inmunológico del paciente, puesto que la existencia de inmunidad previa frente a un serotipo de dengue incrementa el riesgo de padecer una FHD, al ser infectado por otro serotipo diferente, debido a un fenómeno de aumento de la infección mediada por anticuerpos⁽⁸⁵⁾. Otros factores dependientes del virus^(173,175), así como del individuo⁽⁸³⁾, también pueden estar implicados en el desarrollo de FHD,

aunque el mecanismo por el cual se produce el dengue hemorrágico todavía no está bien definido.

Los virus dengue se transmiten de persona a persona mediante la picadura de mosquitos, siendo el hombre el principal hospedador del virus. Estos virus están tan adaptados al hombre que no tienen necesidad de un ciclo zoonótico para su mantenimiento. De todos los vectores capaces de transmitir el virus, la hembra del mosquito *Ae. aegypti* es el vector más eficiente, capaz de permanecer infectivo a lo largo de toda su vida, y de transmitir la infección transováricamente a las larvas⁽¹⁴²⁾, aunque los mosquitos adquieren la infección preferentemente tras ingerir sangre de un individuo en la fase aguda de la enfermedad, durante la fase de viremia. Otros mosquitos del mismo género son capaces de transmitir la enfermedad, como *Ae. albopictus*, *Ae. polynesiensis* y muchas especies de *Ae. scutellaris*.

El dengue se distribuye globalmente entre los paralelos 30° N y 40° S, siendo una enfermedad endémica en el Sudeste Asiático, el Pacífico, África, el Caribe, y las Américas, que afecta en la actualidad a 101 países (Fig. 2A). La transmisión se produce durante todo el año en las áreas endémicas tropicales; sin embargo, en la mayoría de los países existe un patrón estacional con una mayor incidencia en la época de lluvias, probablemente debido a una mayor proliferación larvaria durante la estación húmeda⁽²⁰⁰⁾.

Existen descripciones detalladas sobre la existencia de epidemias de dengue en España y Europa en el pasado, registrándose epidemias por el virus en Cádiz y Sevilla desde 1784 hasta 1788⁽¹⁷⁷⁾. En Europa se registraron brotes de dengue, asimismo, en Italia, Austria y Yugoslavia⁽¹²⁾, siendo el último brote conocido en Atenas en 1927-28, que causó un millón de casos y 1.553 fallecidos⁽¹⁴⁹⁾.

El dengue es considerado una enfermedad emergente en plena expansión, y la enfermedad por arbovirus más importante en humanos, detectándose anualmente la introducción, tanto del virus como de los mosquitos vectores en áreas libres de la enfermedad^(79,80). Actualmente aproximadamente 2,5 miles de millones de personas viven en zonas de riesgo de adquisición de la enfermedad, y se estima que se producen más de 50.000.000 de infecciones por VDEN anualmente⁽²¹⁷⁾. La FHD es una de las primeras causas de hospitalización y muerte, principalmente en niños, en el Sudeste Asiático, donde esta nueva manifestación de la enfermedad apareció por primera vez en los años cin-

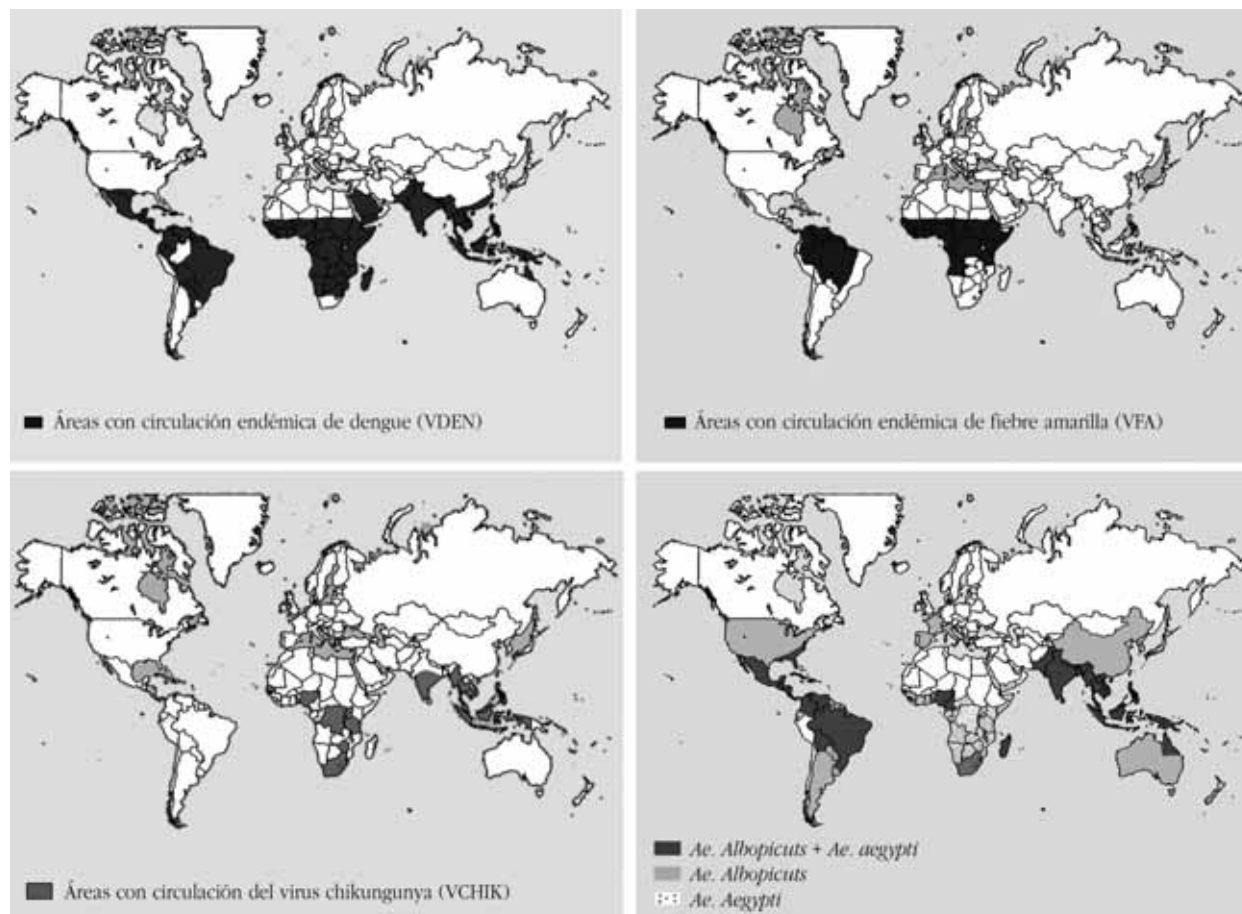


FIGURA 2. Distribución de los arbovirus transmitidos por mosquitos del género *Aedes* sp. A: áreas de transmisión endémica de virus dengue (VDEN); B: fiebre amarilla (VFA); C: chikungunya (VCHIK); D: distribución mundial de mosquitos del género *Aedes*.

cuenta del siglo XX. Desde entonces, las epidemias de FHD se han extendido globalmente apareciendo en las islas del Pacífico en los años setenta del pasado siglo⁽¹⁸⁵⁾ y alcanzando el continente americano en 1981^(165,174).

En los últimos años el dengue, junto con la malaria, constituye una de las enfermedades importadas más frecuentes a través de viajeros⁽¹⁹⁶⁾. Aunque existen pocos estudios sistemáticos sobre la incidencia de esta infección en viajeros, datos publicados recientemente permiten observar un aumento paulatino de los casos de dengue importado, siendo la fiebre por dengue la presentación clínica más frecuente⁽¹⁰¹⁾, aunque, debido al aumento de la población inmigrante procedente de áreas endémicas que periódicamente visitan sus países de origen, es esperable un incremento de los casos de FHD. Por otro lado, se ha

demostrado que la ratio entre viajeros sintomáticos y asintomáticos podría ser de 1:3,3⁽³⁰⁾, por lo que en realidad la mayor parte de las infecciones importadas permanecen no diagnosticadas. Sin embargo, el incremento en la detección de casos de dengue importado, puede responder no sólo a un aumento real de los casos de dengue, sino también a la inclusión sistemática de esta patología en el diagnóstico diferencial del síndrome febril en viajeros⁽²²⁴⁾.

Hasta el momento existen muy pocos datos disponibles en la literatura sobre los factores de riesgo asociados a la adquisición del dengue en viajeros^(100,224). En general, los datos existentes demuestran que el dengue es un riesgo real para los viajeros a zonas endémicas, riesgo que se intensifica cuando el viaje se realiza en el contexto de un brote⁽¹²⁸⁾ al aumentar la duración del viaje, y en el que influyen el

destino, y la época del año, aunque otros factores como las posibles variaciones en la virulencia de los virus, o la actividad vectorial influyen en la epidemiología de las infecciones importadas por dengue⁽¹⁰¹⁾.

La distribución de países en los que los viajeros adquieren dengue con mayor frecuencia varía anualmente, y refleja no sólo la actividad global de dengue, sino la popularidad de estos países como destino turístico. Aunque hay varios proyectos en desarrollo, por el momento no existe una vacuna disponible frente a las infecciones por dengue⁽⁸⁶⁾, por ello a los viajeros ha de recomendarse el uso de repelentes al amanecer y a la caída de la tarde, independientemente de si se encuentra en zonas rurales o urbanas. No se desaconseja a los viajeros que han padecido infecciones previas por dengue el viajar a áreas con dengue, pero estos deben poner especial cuidado en el uso de repelentes e incluso en la impregnación de la ropa con permetrina, minimizando la exposición en las horas de mayor transmisión.

La introducción de la infección a través de viajeros en áreas libres de la enfermedad donde está presente el mosquito vector es un hecho contrastado, y ha sido el origen de brotes esporádicos de dengue en Australia⁽¹¹⁶⁾, y recientemente en la Isla de Pascua⁽¹⁶⁰⁾, hecho que debe ser tenido especialmente en consideración en extensas áreas de Norteamérica y Europa (Fig. 2D), ya que la expansión de los vectores competentes para esta infección presentan un riesgo potencial de introducción de la enfermedad. Por otro lado, los viajeros han podido ser el origen de la introducción de cepas más virulentas (genotipos) asociadas a epidemias de FHD en áreas donde sólo se presentaban formas leves de la enfermedad, como probablemente ocurrió cuando en Sri Lanka en 1989 apareció un nuevo genotipo de DENV-3 que fue introducido en América en la década de los noventa del siglo XX generando brotes de FHD^(87,144,164).

La probabilidad de que el dengue pueda ser re-introducido en España es un hecho complejo y difícil de analizar, ya que podría depender de diversos factores medioambientales, como son la existencia y abundancia de vectores competentes, el tamaño y densidad poblacional en las áreas donde se asiente el vector, así como de ciertos factores socioeconómicos, ya que el dengue es un virus estrechamente asociado a la pobreza. Sin embargo, el asentamiento y expansión en nuestro territorio de un vector competente, como es *Ae. albopictus* pone de manifiesto la

existencia de un riesgo real, y la necesidad de una estrecha vigilancia de las infecciones importadas.

Fiebre amarilla

La fiebre amarilla también pertenece a la familia *Flaviviridae*, género *Flavivirus*, y fue la primera fiebre hemorrágica descrita. La fiebre amarilla golpeó Norteamérica durante los siglos XVIII y XIX donde la enfermedad no era autóctona, sino que era re-introducida continuamente desde el Caribe a través de ciudades portuarias, causando terror, graves pérdidas económicas y una gran mortalidad en aquellas ciudades donde provocó grandes epidemias. En España se cita la primera epidemia de fiebre amarilla en 1701, donde la enfermedad fue endémica durante más de un siglo, especialmente en el Sur, con 120.000 fallecidos sólo en Andalucía⁽¹⁶⁶⁾. En Barcelona, en 1821 se produjo una epidemia de fiebre amarilla introducida a través del comercio marítimo con Cuba, en la que fallecieron 20.000 personas, una sexta parte de la población de la ciudad, y generó la toma de medidas de urgencia para evitar la dispersión de la enfermedad a países vecinos, que se tradujeron en el establecimiento de una línea de cuarentena a lo largo de todo el Pirineo⁽³⁴⁾. En el período entre 1800 y 1870, se registraron 92.945 fallecidos por este virus en nuestro país, siendo el último brote de fiebre amarilla en nuestro territorio el de 1878 en Madrid⁽¹⁷⁶⁾.

La infección por fiebre amarilla puede cursar como una infección asintomática, pero en general, la enfermedad se presenta con fiebre, mialgias, cefaleas, náuseas, vómitos y escalofríos, síntomas que desaparecen en pocos días en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, en un 5-20% de los casos presenta una forma bifásica en la que, tras 24 de horas de remisión, la fiebre reaparece y se produce una enfermedad sistémica que causa la muerte en el 50% de los casos debido a una insuficiencia multiorgánica.

La fiebre amarilla tiene dos ciclos de transmisión básicos que mantienen el virus en un ciclo selvático y en un ciclo urbano. En África, tanto el ciclo selvático como el urbano se mantienen a través de mosquitos del género *Aedes*, mientras que en América los vectores selváticos son mosquitos del género *Haemagogus* y *Sabethes*. En el ciclo salvaje los monos actúan como hospedador vertebrado, mientras que en el ciclo urbano es el propio mosquito el que actúa como reservorio al transmitir transováricamente la infección. El hombre se infecta cuando entra en contacto

con mosquitos infectados en la selva, y al volver al entorno urbano el virus se asienta en las poblaciones urbanas de mosquitos, siendo su vector más importante *Ae. aegypti*. Los brotes parecen tener un pico de incidencia estacional que coincide con la estación lluviosa, siendo la población con mayor riesgo de adquirir la enfermedad aquella que vive cerca de la selva o que entra en ella para trabajar. En el control de la enfermedad es imposible erradicar el ciclo selvático, siendo necesario intervenir en la reducción del ciclo urbano, y evitar el paso del virus a la ciudad; por ello, la principal medida es el control de los mosquitos peridomésticos, y la realización de campañas masivas de vacunación, tanto en la población rural en zonas endémicas como de aquellos trabajadores que deban entrar en la selva⁽²¹⁶⁾. Por otro lado, hay que tener en cuenta que el riesgo de transmisión nosocomial del virus se minimiza cuando el paciente es atendido por personal vacunado, y es recomendable el uso de mosquiteras en el aislamiento del paciente en países con vectores eficaces de la infección.

La fiebre amarilla es endémica e intermitentemente epidémica en 33 países del África Subsahariana y en áreas selváticas y rurales de América Latina (Fig. 2), principalmente en Brasil, Bolivia, Colombia, Ecuador, Venezuela y Perú. Debido al incremento en la densidad y distribución de *Ae. aegypti*, y al aumento en los viajes aéreos, en este momento se considera que existe riesgo de introducción y dispersión del virus en América del Norte y Central, así como en el Caribe y Asia. Se desconoce la razón por la que no se ha descrito transmisión de fiebre amarilla en Asia a pesar de la presencia del vector y de la evidencia de importación en numerosas ocasiones⁽¹⁵⁰⁾. A pesar de existir una vacuna de virus atenuados considerada muy eficaz, anualmente se producen aproximadamente 200.000 casos con 30.000 muertes por fiebre amarilla, ocurriendo el 90% de los casos en África⁽¹⁵³⁾.

Los viajeros corren el riesgo de contraer la infección en todas aquellas áreas donde circula el virus. La ausencia de casos declarados entre la población local no disminuye el riesgo, debido a que la vacunación frente a la fiebre amarilla forma parte del calendario vacunal de muchos de estos países. La vacunación frente a la fiebre amarilla está indicada en viajes a todos los países en África y América del Sur situados entre los paralelos 15° N y 15° S. El riesgo de infección por fiebre amarilla para un viajero viene determinado, además de por la vacunación previa, por la loca-

lización del viaje, la estación del año, la duración del viaje, la realización de actividades en zonas rurales, y la tasa de incidencia de fiebre amarilla en ese momento (<http://www.cdc.gov/travel/diseases/yellowfever.htm>). Se estima que el riesgo de adquisición de la enfermedad en África entre julio y octubre (estación húmeda) es de 1: 2.000 incrementándose a 1:250 en períodos epidémicos, mientras que en América, la estimación de riesgo entre enero y marzo es de 1:20.000. Recientemente se han reportado en Europa y Estados Unidos casos de viajeros afectados por fiebre amarilla procedentes generalmente de África, que no habían recibido vacunación previa^(1,8,207), no habiéndose confirmado, por el momento, ningún caso de fiebre amarilla importada en España. La presencia de *Ae. albopictus* en España nos sitúa como área de riesgo potencial de introducción de la enfermedad; sin embargo, la poca frecuencia de casos importados, minimiza este riesgo.

La vacuna de la fiebre amarilla es una vacuna de probada seguridad y eficacia que genera inmunidad protectora a partir de los 10-15 días de su administración (Tabla 1). Sin embargo, se han descrito efectos adversos graves relacionados con la vacunación. La encefalitis postvacunal se produce predominantemente en niños menores de 6 meses, por lo que se desaconseja la vacunación en menores de 6 meses, siendo la recomendación de la OMS vacunar en zona endémica a todos los niños mayores de 9 meses⁽²¹⁶⁾. Otra complicación grave es el síndrome viscerotrópico postvacunal, una complicación poco frecuente, pero de elevada mortalidad, de la que se han reportado por el momento 28 casos, uno de ellos en España⁽⁴⁵⁾. En aquellos casos en que el viajero presente alguna contraindicación para ser vacunado (Tabla 1) es necesario valorar la necesidad del viaje, y en caso de realizarse, el facultativo deberá extender un documento justificativo de por qué no se administró la vacuna, ya que en algunos países se requiere un certificado de vacunación frente a la fiebre amarilla para entrar, principalmente si se procede de una zona afectada por la enfermedad, y se viaja a un país con riesgo de introducción de la misma (sureste asiático).

West Nile y otros Flavivirus productores de encefalitis

El virus *West Nile* (VWN), como dengue y fiebre amarilla pertenece al género *Flavivirus*, y comparte caracte-

TABLA 1. Vacunas frente a Flavivirus de uso en viajeros

Fiebre amarilla

- Características: vacuna de virus vivos atenuados cepas 17D (Europa) y 17DD (América); 90% eficacia a los 10 días postinmunización
- Indicaciones: todos aquellos viajeros a áreas donde ocurre la enfermedad en personas o primates, independientemente del requisito del certificado de vacunación
- Posología: una única dosis subcutánea, dosis de recuerdo cada diez años
- Contraindicaciones: alergia a las proteínas del huevo, reacciones alérgicas graves en una vacunación anterior, niños menores de 6 meses, embarazo, inmunosupresión (HIV T4<200)
- Precauciones: individuos mayores de 65 años, enfermedades del timo
- Reacciones adversas:
 - Leves: reacciones de hipersensibilidad (*rash*, urticaria, asma...), reacciones alérgicas
 - Graves: síndrome neurotrópico, síndrome viscerotrópico

Encefalitis japonesa

- Características: vacuna de virus inactivados (cepas Nakayama o Beijing); 95% eficacia después de recibir tres dosis
- Indicaciones: viajeros con estancias prolongadas (>3-4 semanas) en zonas rurales en el período de transmisión. Bajo circunstancias específicas, la vacunación puede considerarse en viajes de menor duración, pero con destino a zonas con transmisión epidémica y en personas que presumiblemente realizarán actividades al aire libre
- Posología: en viajeros se recomiendan tres dosis (0-7-14/30 días), dosis de refuerzo cada tres años. En niños menores de tres años se administra la mitad de la dosis
- Contraindicaciones: reacciones alérgicas en vacunaciones anteriores, embarazo, niños menores de 1 año
- Precauciones: se recomienda completar las tres dosis en personas mayores, pues responden mal a la vacunación
- Reacciones adversas:
 - Leves: hinchazón, eritema, cefalea, mialgia, fiebre y síntomas gastrointestinales
 - Graves: encefalitis, encefalopatía, convulsiones, neuropatía periférica
 - Reacciones de hipersensibilidad: excepcionalmente se ha descrito en un 0,6% de los viajeros que reciben la vacuna la aparición de urticaria y angioedema (orofaringe, cara, labios)

Encefalitis transmitida por garrapatas

- Características: vacuna de virus inactivados (subtipo Europeo); 95% eficacia después de recibir tres dosis
- Indicaciones: viajeros con estancias prolongadas en zonas endémicas durante el período de transmisión y con actividades al aire libre
- Posología: en viajeros se recomiendan tres dosis (0-1/3-9/12 meses), aunque también existen pautas de vacunación rápida que dependen de la vacuna administrada (Encepur: 0-7-21 días; FSME Immun New: 0-14 días-9/12 meses), en todas ellas se recomienda una dosis de recuerdo al año y adicionalmente otra cada tres años para asegurar una inmunización a largo plazo. En niños menores de tres años se administra la mitad de la dosis
- Contraindicaciones: reacciones alérgicas en vacunaciones anteriores, embarazo, niños menores de 1 año
- Precauciones: personas mayores, pues pueden presentar efectos secundarios de tipo neurológico
- Reacciones adversas: excepcionalmente alteraciones de tipo neurológico

rísticas con el resto de miembros de este género. En las últimas décadas este virus ha cobrado importancia, debido a su gran expansión e invasión de nuevas áreas geográficas.

El VWN suele producir una infección asintomática en el 80% de los casos, o cursar como una enfermedad febril leve (19%). Sin embargo, en menos del 1% de los individuos

afectados se desarrolla sintomatología neurológica, como encefalitis, meningitis y/o parálisis flácida aguda, siendo la edad avanzada el principal factor de riesgo. El índice de mortalidad es del 15%⁽⁴⁰⁾. El virus se transmite, fundamentalmente, en un ciclo natural entre aves, sobre todo aves salvajes migratorias, y mosquitos ornitofílicos, principal-

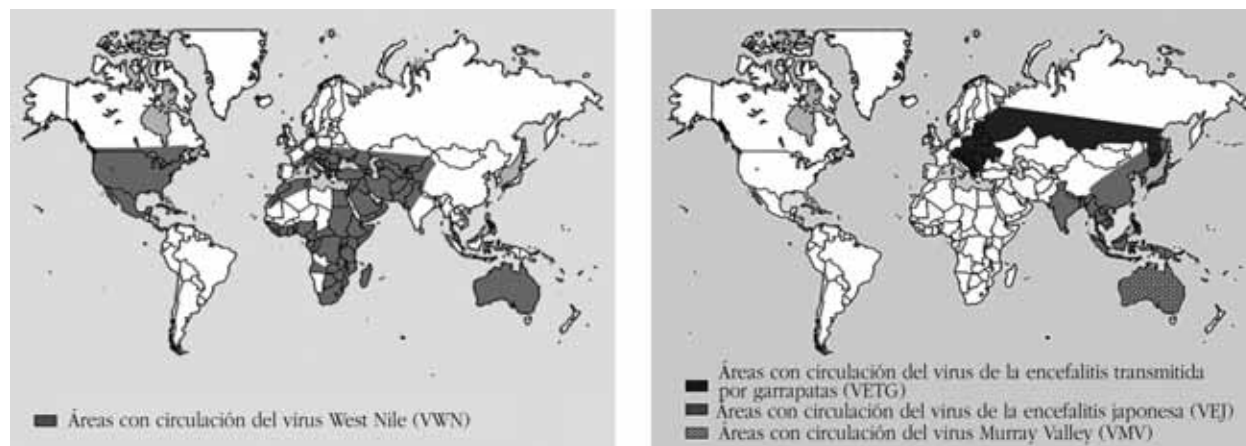


FIGURA 3. Distribución del virus *West Nile* (A) y de otros Flavivirus causantes de encefalitis (B).

mente del género *Culex* en los que se ha demostrado, tanto transmisión transovárica como un mantenimiento del virus durante el invierno^(73,154). Los mosquitos infectados portan las partículas víricas en sus glándulas salivares e infectan a especies de aves susceptibles durante la picadura. El VWN se ha detectado en más de 150 especies de aves de todo el mundo, siendo unas más susceptibles a la infección que otras⁽³⁸⁾. Ocasionalmente el hombre, caballo y otros mamíferos pueden ser infectados y desarrollar enfermedad, actuando como hospedadores finales, ya que no producen viremia suficiente como para contribuir al ciclo de transmisión. Sin embargo, se ha descrito que los brotes en humanos se producen cuando el virus es capaz de establecer un ciclo urbano, en el cual intervienen aves, fundamentalmente domésticas y vectores puente, como es el caso de *Cx. pipiens* y *Cx. modestus*, capaces de alimentarse, tanto de humanos como de aves⁽⁹³⁾. El hombre se infecta principalmente por la picadura de mosquitos⁽²⁶⁾, pero también se han descrito infecciones humanas a través de transfusiones de sangre, trasplantes de órganos, vía trans-uterina, a través de la leche materna o por accidente en el laboratorio⁽¹⁶⁾.

El VWN se detectó por primera vez en 1937 en la sangre de una paciente febril en el distrito de *West Nile* al norte de Uganda⁽¹¹⁰⁾ y, posteriormente, se aisló de pacientes, aves y mosquitos en Egipto a principios de los años cincuenta⁽⁹⁵⁾. Desde que el VWN se aisló por primera vez, los brotes en humanos han sido poco frecuentes, siendo los más notables los de Israel 1951-1954, 1957 y Sudáfrica en 1974. A partir de la década de los años noventa se observa una

notable expansión del virus tras su introducción en el Nuevo Mundo, acompañado de un incremento en la frecuencia de los brotes, tanto en humanos como en caballos (Rumania 1996, Marruecos 1996, Túnez 1997, Italia 1998, Rusia, EE.UU. e Israel 1999, e Israel, Francia y EE.UU. en el 2000), que al mismo tiempo han ido acompañados de un incremento en la gravedad de la enfermedad y de altas tasas de mortalidad aviar⁽¹⁶¹⁾. El VWN ha sido recientemente introducido en Norteamérica, manifestándose como un brote de meningoencefalitis en la ciudad de Nueva York en el verano de 1999, y desde ese momento hasta la actualidad ha invadido prácticamente todos los estados de EE.UU., el sur de Canadá, parte de Centroamérica e islas del Caribe⁽¹¹⁰⁾ habiendo sido informadas más de 20.973 infecciones en humanos, resultando mortales 821 casos (<http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/westnile/surv&control.htm>). Recientemente se ha detectado el virus en caballos en Argentina, siendo el primer aislamiento registrado en Sudamérica⁽¹⁵¹⁾. En la actualidad el virus se considera de distribución global (Fig. 3A).

En zonas templadas y subtropicales, la transmisión del VWN a humanos sigue un patrón estacional desde el verano hasta la llegada del invierno. En los trópicos la incidencia es mayor durante la estación de lluvias cuando los mosquitos son más abundantes.

Lo anteriormente descrito nos indica la reciente y gran expansión del virus y el riesgo potencial de introducción y asentamiento en nuestro país. La información con respecto a la presencia y actividad del VWN en España es escasa, pero existen estudios serológicos que apuntan hacia

la posible circulación del virus en nuestro territorio^(17,58,74,125), habiéndose descrito recientemente una infección en humanos⁽¹⁰⁵⁾. España ofrece las condiciones ecológicas adecuadas para la introducción, asentamiento y expansión del virus, como son la presencia de vectores y hospedadores competentes, la proximidad y continuidad geográfica con el norte de África, el ser vía de paso de aves migratorias entre Europa y África y la existencia de grandes territorios (humedales), donde el virus puede introducirse y establecer su ciclo natural. Por otro lado, hay que destacar los hallazgos del virus, tanto en caballos como en humanos y mosquitos en países vecinos, como son Portugal^(56,59), Francia⁽⁴¹⁾ y Marruecos⁽¹⁹³⁾.

Recientemente se han notificado casos importados del VWN a través de viajeros procedentes de Israel, Canadá y EE.UU. a su país de origen^(94,109,143,170). El riesgo a adquirir la infección por el VWN tanto en viajeros como en la población general, se asocia al tiempo de exposición al aire libre en las horas de mayor actividad vectorial, al mal uso de repelentes y a las condiciones socio-económicas que favorecen la presencia de mosquitos peridomésticos⁽²⁶⁾.

Por el momento no se dispone de ninguna vacuna de uso humano frente el VWN, aunque se han propuesto algunos desarrollos al respecto. Por lo tanto, la recomendación para los viajeros a zonas endémicas por el momento es intentar minimizar el contacto con el vector.

De entre los Flavivirus capaces de producir encefalitis en el hombre, se han descrito casos importados al menos de encefalitis japonesa, encefalitis transmitida por garrapatas y encefalitis de *Murray Valley*^(22,172,184,198). Estos virus tienen una distribución geográfica localizada (Fig. 3B) que incluye lugares muy visitados por turistas.

El virus de la encefalitis japonesa produce una encefalitis grave y es transmitido por mosquitos del género *Culex*. Los cerdos y aves acuáticas actúan como reservorios amplificadores del virus, mientras que el hombre y caballo, como en el caso de VWN, actúan como hospedador final. En humanos es responsable de 50.000 casos de encefalitis y 15.000 muertes, predominantemente en niños y adolescentes, <http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/jencephalitis/facts.htm>, de los que un 30% presentará secuelas neurológicas de por vida. Se han descrito, al menos, 24 casos importados de encefalitis por el VEJ, aunque se estima que el riesgo para el viajero es extremadamente bajo (1/100.000 por cada semana de estancia en área endémi-

ca). El uso de repelentes y mosquiteras son las principales medidas preventivas recomendadas. Existe una vacuna de virus inactivados disponible, aunque que no está indicada en todos los viajeros a Asia (Tabla 1).

La encefalitis transmitida por garrapatas está causada por diferentes virus de la familia *Togaviridae* que se transmiten por la picadura de garrapatas principalmente del género *Ixodes*. El VETG produce en el hombre una infección viral que afecta al sistema nervioso central, observándose secuelas cerebrales en el 10-20% de los casos, con una mortalidad del 1-2%. El riesgo para el viajero es bajo, aunque se incrementa al realizar actividades al aire libre. Existe una vacuna disponible que en áreas endémicas se administra a la población general (Tabla 1), pero no está recomendada para viajeros de corta estancia, siendo la medida protectora más importante el evitar la picadura de la garrapata mediante el uso de ropa impregnada por repelentes (<http://www.tbe-info.com>).

La encefalitis de *Murray Valley* es transmitida por culicidos y es la causa más importante de encefalitis producida por arbovirus en Australia. La enfermedad se manifiesta en una de cada 1.000 infecciones, y entre los individuos sintomáticos el grado de mortalidad puede ser mayor del 20%. Por el momento tan solo se ha detectado un caso importado en un turista alemán⁽¹⁹⁸⁾, y dado que existe riesgo potencial para el viajero con destino a zonas endémicas de Australia y Nueva Guinea, se recomienda como mayor medida protectora la toma de precauciones contra la picadura de mosquitos, al no disponerse de una vacuna para humanos por el momento.

Chikungunya

El virus *Chikungunya* (VCHIK) es un virus transmitido por artrópodos que pertenece al género *Alfavirus* (familia *Togaviridae*) y posee un ARN envuelto de cadena sencilla (133).

El VCHIK fue aislado por primera vez del suero de un paciente febril en Tanzania en 1953⁽¹⁷⁸⁾, y su nombre significa "enfermedad del hombre encorvado" debido al fuerte dolor articular que provoca la enfermedad. En la fase aguda, la enfermedad presenta una sintomatología similar a la del paludismo o el dengue, con una aparición súbita de fiebre, seguida frecuentemente de eritema y dolores articulares que pueden dejar al paciente incapacitado durante días o meses⁽¹³³⁾.

El VCHIK se transmite por la picadura de mosquitos del género *Aedes* y presenta dos ciclos de transmisión. En zonas selváticas el ciclo de transmisión ocurre entre primates salvajes y distintas especies de mosquitos (*Ae. africanus*, *Ae. luteocephalus*, *Ae. fuscifer* y *Ae. taylori*), mientras que en el ciclo urbano participan el hombre como hospedador, y *Ae. aegypti* o *Ae. albopictus* como vectores^(43,225).

Desde su descripción el VCHIK ha causado numerosos brotes y epidemias en zonas que se consideran endémicas (Fig. 2C). Tal es el caso de África donde se han descrito brotes al este del continente, en Tanzania y Uganda; al sur, en Zimbabwe y Sudáfrica; en el centro, en la República Centroafricana, y en la República Democrática del Congo y al oeste, en Senegal y Nigeria⁽¹⁰⁴⁾. En el año 1958 se documentó el primer brote en el continente asiático en Tailandia y posteriormente en Camboya, Vietnam, Filipinas, Indonesia y Malasia^(104,108,113). En la República Democrática del Congo la circulación del VCHIK desapareció durante casi 4 décadas lo que llevó a que la población fuese nuevamente susceptible a la enfermedad, cuando en el año 1999 se reintrodujo afectando unas 50.000 personas⁽¹⁵⁶⁾. Lo mismo sucedió en Indonesia (Java) en el año 2001 después de casi 20 años de ausencia de circulación del VCHIK en el país⁽¹¹⁴⁾. Esta aparente ausencia de actividad es una característica que distingue una epidemia del VCHIK de otras causadas por virus transmitidos por artrópodos que poseen los mismos vectores y una dinámica de transmisión similar a la del VCHIK, como es el caso del virus dengue.

Madagascar y la India son los lugares donde se han registrado los últimos brotes por el VCHIK en el año 2006. Aunque la introducción de mayor magnitud en estos últimos años ha ocurrido en las islas del Océano Índico: Comoros (2004) y Mayotte, Seychelles, Reunión y Mauricio (2005), siendo la más afectada la isla Reunión con casi la tercera parte de la población infectada (244.000 casos)⁽⁹⁷⁾. La situación actual en estas zonas corresponde a un período interepidémico similar al ocurrido en el invierno austral del año 2005, donde sólo aparecieron casos esporádicos^(97,171). El brote por VCHIK en las islas del Océano Índico refleja la capacidad de introducción y asentamiento del virus, ya que nunca se había descrito previamente la circulación del virus en esta zona, y se sospecha que la introducción del virus se ha producido a través de una persona infectada, estableciéndose la transmisión por *Ae. albopictus*, considerado el vector principal⁽⁹⁷⁾.

El riesgo de introducción del VCHIK en Europa se limita a las regiones en las que esté presente *Ae. albopictus*. En estas zonas, la llegada de personas infectadas con una elevada viremia y procedentes de zonas endémicas o epidémicas, podría iniciar un ciclo urbano de circulación del virus. En Europa se han descrito casos importados en Alemania, Reino Unido, Bélgica, República Checa, Noruega y Francia donde se ha registrado el mayor número de casos (766) hasta junio del año 2006⁽⁵⁰⁾. El alto número de casos importados detectados en regiones mediterráneas, junto con la presencia de *Ae. albopictus* en estas zonas ha llevado a las autoridades sanitarias a reforzar los planes de vigilancia epidemiológicos y entomológicos en todo el entorno⁽⁴²⁾.

En España, se ha realizado un estudio con el objetivo de investigar la prevalencia de las infecciones transmitidas por artrópodos. Para ello se analizó la presencia de anticuerpos utilizando la técnica de inhibición de la hemoaglutinación (IHA). En la población del Coto de Doñana se encontró un título alto de anticuerpos frente al VCHIK, por lo que es posible que dicha población haya estado expuesta al VCHIK o a algún otro *Alphavirus* antigénicamente relacionado⁽¹²⁴⁾.

Por otro lado, la reciente detección de *Ae. albopictus* en España inicia un nuevo escenario en el que se hace teóricamente posible la introducción y asentamiento del virus en nuestro país a través de casos importados en España, aunque es necesario tener en cuenta muchos factores para estimar la magnitud del riesgo de la introducción del VCHIK en nuestro país.

En el caso de los viajeros, la única medida de prevención posible es evitar la picadura de mosquitos utilizando repelentes. Las mujeres embarazadas, personas inmunodeprimidas y personas con enfermedades crónicas deben consultar a su médico antes de viajar a zonas donde circule el VCHIK.

En el futuro se espera la producción de una vacuna viva atenuada que comenzó a desarrollarse en 1980, y que ha resultado ser altamente inmunogénica y segura para la población⁽⁴⁹⁾.

MOSQUITOS EXÓTICOS Y AUTÓCTONOS COMO VECTORES DE ARBOVIRUS EN ESPAÑA

El número de infecciones endémicas transmitidas por mosquitos en Europa es substancial, tanto en lo que res-

pecta a brotes periódicos epidémicos como en cuanto a casos esporádicos, registrándose un aumento en las últimas décadas⁽⁷⁶⁾. En este continente se han citado 51 de los 550 *Arbovirus* conocidos⁽⁹³⁾. El virus *Usutu*, aparecido en Austria en 2001, con una mortalidad muy alta en aves y un efecto desconocido en humanos, es el ejemplo más reciente de un virus africano llegado a Europa a través de aves migratorias⁽²²⁰⁾.

La cuenca mediterránea y especialmente el sur de la Península Ibérica, que acoge a las aves migratorias procedentes de África, constituyen zonas de alto riesgo para la introducción de *Arbovirus* importados⁽⁴⁴⁾. Algunos de los factores de riesgo son la presencia de reservorios y vectores para ciertas enfermedades, la existencia de extensas áreas poco pobladas que pueden permitir el mantenimiento de ciclos selváticos y la cercanía geográfica al norte de África⁽⁵⁸⁾.

En España están presentes mosquitos autóctonos, como *Cx. pipiens*, *Cx. modestus*, *Ae. caspius* o *Coquilletidi richiardi*, implicados en los ciclos de transmisión de *West Nile* y otras arbovirosis. Este hecho, junto con el riesgo de introducción de mosquitos exóticos invasores: *Ae. albopictus*, *Ae. aegypti*, *Ae. atropalpus* o *Ae. japonicus*, favorece al hipotético escenario de aparición de brotes de arbovirosis en España.

Dentro de estas especies, nos parece interesante resaltar al *Cx. pipiens*, un vector muy extendido en nuestro país; al *Ae. aegypti*, un vector desaparecido actualmente, pero que causó importantes epidemias; y al *Ae. albopictus*, un excelente vector potencial que se ha detectado recientemente en España.

Culex pipiens

El mosquito común, *Cx. pipiens*, es un complejo de especies distribuido por todo el mundo de manera cosmopolita, formado por una variante tropical, *Cx. pipiens quinquefasciatus*, y dos ecotipos (o subespecies) en Europa y Norteamérica: *Cx. pipiens pipiens* (rural, ornitófilo) y *Cx. pipiens molestus* (urbano, antropófilo)⁽²¹⁵⁾.

Además de ser el mosquito más común en causar picaduras a humanos en muchas áreas del hemisferio Norte, a esta especie se le atribuye un papel como vector de varios *Arbovirus*: *West Nile*, encefalitis equina del Oeste, Sindbis, encefalitis japonesa, encefalitis de Sant Louis, fiebre del Valle del Rift, Tahyna y Oropuche⁽²¹⁵⁾. En EE.UU.

se consideran a los híbridos entre *Cx. pipiens pipiens* y *Cx. pipiens molestus* los responsables de actuar como vector puente para *West Nile*, siendo el complejo *Cx. pipiens* el principal vector de las recientes epidemias en Norteamérica⁽⁶⁴⁾.

En España, esta especie se encuentra ampliamente distribuida, considerándose el mosquito más común en nuestro país, especialmente en zonas urbanas. Se ha propuesto que la hibridación entre las formas que pican a humanos y las que pican a aves, o la llegada de estos ecotipos desde Norteamérica puede ser un evento clave que permitiría el paso del *West Nile* desde los reservorios naturales (aves) al ser humano. Estudios ecológicos y genéticos pueden permitirnos dilucidar el papel de esta especie en el ciclo de transmisión de este virus.

Aedes aegypti

El mosquito de la fiebre amarilla, *Ae. aegypti*, especie urbana, antropófila y doméstica, es vector de fiebre amarilla, dengue, *West Nile*, Chikungunya, *Murray Valley*, *Ross River*, y otras arbovirosis.

Ae. aegypti, originario de África Oriental, migró al nuevo mundo en los buques con cargamentos de esclavos durante los siglos XVI-XVII⁽³⁷⁾. Asimismo, desde América se introdujo a Europa junto al virus del dengue y de la fiebre amarilla⁽¹⁷⁶⁾. Tanto es así que, en 1701 se cita la primera epidemia en España de fiebre amarilla transmitida por *Ae. aegypti*, siendo descrito el primer caso de dengue atribuido a esta especie en 1778 en Cádiz⁽³⁾.

Durante años se ha descrito al *Ae. aegypti* como ampliamente distribuido, tanto en la Península Ibérica⁽³¹⁾ como en la cuenca mediterránea⁽¹⁴⁸⁾, aunque actualmente se considera erradicado de España⁽⁵²⁾, siendo su última localización de 1939 en Barcelona⁽¹³⁸⁾. Las razones que llevaron a esta desaparición no son bien conocidas, pero incluyen la lucha activa contra este vector, la lucha activa contra la malaria (deseccación de zonas húmedas y los tratamientos con DDT), el cese de las reintroducciones repetidas y la mejora de las condiciones socio-económicas.

Actualmente, el *Ae. aegypti* se encuentra solamente en zonas tropicales (Fig. 2D), y aunque existe la posibilidad de reintroducción de esta especie en la Península Ibérica⁽⁵³⁾, se considera que las condiciones ecológicas, sociales y económicas hacen difícil una infestación amplia en España y Europa.



FIGURA 4. Distribución de *Hantavirus* productores de nefropatía epidémica (NE) y de síndrome pulmonar por *Hantavirus* (SPH).

Aedes albopictus

El mosquito tigre asiático, *Ae. albopictus* (*Stegomyia albopicta* sensu Reinert, 2004) originario del Sudeste asiático, es un vector competente de, al menos, 24 *Arbovirus* y susceptible a la infección de, al menos, 26 *Arbovirus* diferentes y dirofilariasis^(55,148). Es una especie invasora que se ha expandido por los cinco continentes en los últimos años, a través del comercio de neumáticos usados y productos de jardinería, donde en su interior se trasladan sus huevos, larvas y pupas⁽⁸⁸⁾.

A pesar de su corto rango de vuelo⁽⁵⁵⁾, la gran capacidad adaptativa de esta especie le ha permitido colonizar cerca de 40 países en Europa, África, América y Oceanía (Fig. 2D) desde su área nativa en el Sudeste asiático⁽⁷⁵⁾.

Aparte de dengue y fiebre amarilla, este culicido transmite otros *Flavivirus* como *West Nile*, encefalitis japonesa y encefalitis de Sant Louis; *Alfavirus*: encefalitis equina del este, encefalitis equina del oeste, encefalitis equina venezolana, chikungunya, Sindbis, Mayaro, río Ross y *Bunyavirus*: encefalitis LaCrosse, Potosí, Tensaw, Keystone, Jamesstone Canyon, Oropuche, fiebre del valle del Rift, San Angelo, Trivittatus, Cache Valley, Tahyna, Batai y *Filariasis*: *Dirofilaria immitis* y *D. repens*⁽¹⁴⁸⁾.

En cuanto a su capacidad vectorial hay que destacar que se han descrito variaciones poblacionales en la capacidad de transmisión de arbovirus en diversos estudios^(81,231,11). Asimismo, el hecho de ser un hematófago oportunista, su antropofilia y su capacidad de reproducirse en áreas urbanas capacitan a *Ae. albopictus* para intervenir en

ciclos de transmisión enzoóticos y endémicos de arbovirosis autóctonas y de otras enfermedades transmitidas por vectores y por lo tanto, mediar en patologías humanas⁽⁵⁵⁾. Algunos autores consideran, sin embargo, que su introducción en áreas donde ya está presente el *Ae. aegypti* (Fig. 2D), puede tener un efecto positivo al desplazar a esta especie, vector primario de dengue y fiebre amarilla⁽⁷⁸⁾.

En el Sudeste Asiático y en numerosas islas del Pacífico se le considera responsable de mantener el ciclo selvático de dengue y de actuar como vector puente con el ciclo urbano. No hay evidencia de que sea un vector urbano importante, excepto en un limitado número de áreas donde está ausente el *Ae. aegypti*: China, Seychelles, La Reunión, Japón y Hawái^(145,179,75). Además, ha sido implicado en epidemias de dengue en Tailandia, Singapur, Java (Shroyer, 1986), Hawái, India, Bangladesh y Sri Lanka⁽⁷⁵⁾ y chikungunya en las islas del Océano Índico. En Brasil se considera que la introducción del *Ae. albopictus* acrecienta el riesgo de epidemias urbanas de fiebre amarilla (Mondet et al., 1996) y el riesgo de expandir dicho virus y los virus dengue en este país latinoamericano^(146,141,35). En México se ha detectado VDEN en machos de *Ae. albopictus*⁽⁹⁶⁾. A su vez, la presencia de *Ae. albopictus* en el continente africano incrementa el riesgo de dengue, fiebre amarilla, *West Nile*, Chikungunya y fiebre del valle del Rift^(189,75).

En Europa se ha localizado en Albania en 1979⁽²⁾, en Italia en 1990⁽¹⁸⁶⁾, en Francia en 2000⁽¹⁹¹⁾, en Bélgica en 2000⁽¹⁹⁰⁾, en Serbia y Montenegro en 2002⁽¹⁶³⁾, Israel⁽¹⁵⁹⁾, Suiza⁽⁶³⁾ y recientemente, en Grecia⁽¹⁸⁸⁾ y Holanda⁽¹⁹²⁾. Se ha comprobado la capacidad de transmisión en laboratorio de dengue en las poblaciones introducidas en Albania⁽²¹³⁾, aunque actualmente no se ha dado ningún caso de transmisión a humanos de arbovirus en Europa vectorializado por *Ae. albopictus*.

En España se localizó por primera vez en agosto de 2004 en Sant Cugat del Vallés (Barcelona)⁽⁵⁾, distribuyéndose actualmente en una amplia zona de los alrededores de Barcelona, incluyendo la capital, además de ser citado en las provincias de Tarragona y Alicante⁽¹⁸³⁾.

Por todo ello, la dispersión mundial del *Ae. albopictus* conlleva un cambio en los patrones de transmisión de Arbovirus y filariasis en zonas endémicas y puede conllevar la emergencia de ciclos de arbovirosis en los países colonizados⁽¹⁴⁸⁾. Considerando la fuerte antropofilia y agresividad de esta especie en comparación a otros vectores existen-

TABLA 2. *Hantavirus* patógenos y de patología incierta: distribución geográfica y reservorios conocidos

Virus	Reservorio	Distribución geográfica
Subfam. Muridae		
Dobrava (VDOB)	<i>Apodemus flavicollis</i>	Balcanes, Rusia, Centro Europa
Hantaan (VHTN)	<i>Apodemus agrarius</i>	
Seoul (VSEO)	<i>Rattus norvegicus</i>	Todo el mundo
	<i>Rattus rattus</i>	
Subfam. Arvicolinae		
Puumala (VPUU)	<i>Clethrionomys glareolus</i>	Norte y Centro Europa, Balcanes
Subfam. Sigmodontinae		
Sin Nombre (VSN)	<i>Peromyscus maniculatus</i>	Norte América, Méjico
New York (VNY)	<i>Peromyscus leucopus</i>	Noreste EE.UU.
Bayou (VBAY)	<i>Oryzomys palustris</i>	Este EE.UU.
Black Creek Canal (VBCC)	<i>Sigmodon hispidus</i>	Sudeste EE.UU.
Andes (VAND)	<i>Oligoryzomys longicaudatus</i>	Chile, Argentina
Laguna Negra (VLN)	<i>Calomys laucha</i>	Paraguay, Bolivia
Juquitiba	Desconocido	Brasil
Choclo	<i>Oligoryzomys fulvescens</i>	Panamá

tes en España (*Cx. pipiens*), y por la rápida expansión que se espera de *Ae. albopictus* en nuestro territorio, esta especie podría actuar como vector puente entre animales y humanos en el caso de reintroducirse alguna de las enfermedades que es capaz de transmitir.

VIRUS TRANSMITIDOS POR ROEDORES

Hantavirus

Los *hantavirus* se agrupan dentro de la familia *Bunyaviridae*, donde se incluyen otros géneros de virus (*Nairovirus* y *Plebovirus*) que también originan patología en humanos, y que se caracterizan por ser virus envueltos, cuyo genoma está constituido por tres moléculas de ARN de cadena sencilla y polaridad negativa⁽¹⁶⁸⁾.

Los reservorios principales de los *Hantavirus* son roedores de la familia *Muridae*, y dentro de ésta pertenecen a tres subfamilias distintas: *Murinae* (ratones y ratas del Viejo Mundo), *Arvicolinae* (topillos, distribuidos por el hemisferio norte) y *Sigmodontinae* (ratones y ratas del Nuevo Mundo). Existe una estrecha relación entre los *Hantavirus* y los animales que les van a servir de reservorio, habiéndose

mantenido una coevolución entre roedores y *Hantavirus*^(167,232), de tal forma que cada *Hantavirus* va a infectar a una o varias especies determinadas de roedores en cada caso (Tabla 2).

Los *Hantavirus* causan infecciones persistentes y asintomáticas en los roedores. Éstos eliminan el virus durante un tiempo variable en orina, heces y saliva, pudiendo transmitirse a otros roedores por vía respiratoria, por contacto directo con cualquiera de las excretas o mediante mordeduras durante enfrentamientos. Los humanos adquieren la infección por estos mismos mecanismos. Aunque el hombre puede considerarse como un hospedador final, se ha descrito para el *Hantavirus* americano Andes (VAND) la posible transmisión persona-persona⁽¹³⁹⁾.

En humanos, los *Hantavirus* producen dos cuadros clínicos: la fiebre hemorrágica con síndrome renal (FHSR), caracterizada por fiebre alta, disfunción renal y manifestaciones hemorrágicas y el síndrome pulmonar por hantavirus (SPH), cuyas manifestaciones características son *shock* y edema pulmonar. La localización de cada síndrome queda restringido a la distribución del virus que lo causa, y ésta a su vez coincide con la del roedor que le

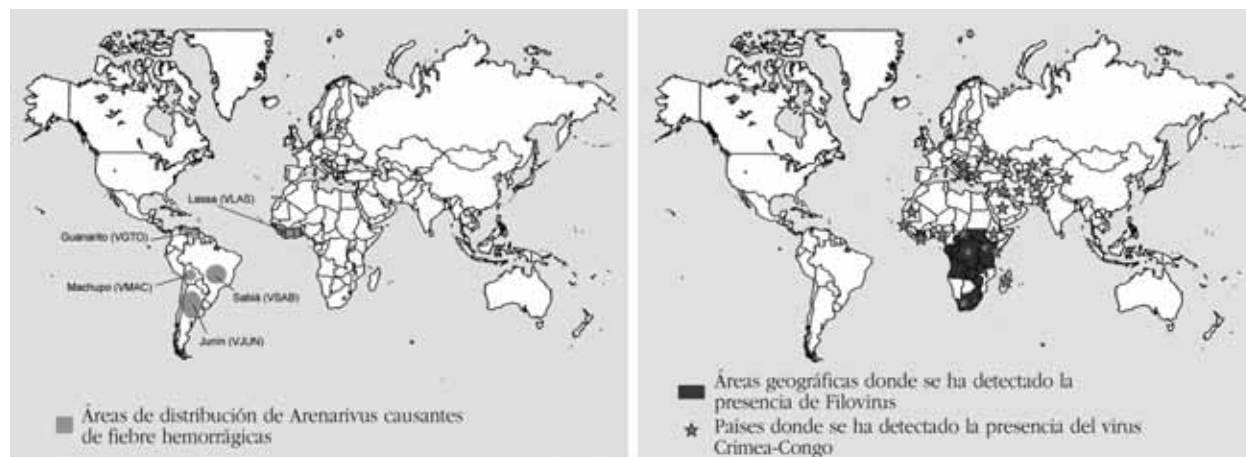


FIGURA 5. Distribución geográfica de las zonas endémicas de fiebres hemorrágicas causada por *Arenavirus* (A), y por virus de los géneros *Filovirus*, y *Nairovirus* (B).

sirve de reservorio. Se distinguen tres focos endémicos: el primero, en el Sudeste asiático, constituido por formas graves y moderadas de FHSR con una mortalidad del 10 al 1%, causadas por los virus Hantaan (VHTN) y Seoul (VSEO), respectivamente. El segundo foco, se distribuye por el sureste, norte y centro de Europa, distinguiéndose desde cuadros de nefropatía epidémica (NE, mortalidad de 0-0,5%), causados por el virus Puumala (VPUU), hasta formas graves de FHSR, debidas al virus Dobrava (VDOB). Por último, por todo el continente americano pueden encontrarse cuadros graves de SPH, con una mortalidad que puede alcanzar el 40%, producidos por los virus Sin Nombre (VSN), New York (VNY), Black Creek Canal (VBCC), Bayou (VBAY), Laguna Negra (VLN), Choclo, Jujutiba y VAND.

En España, hasta el momento, no se ha confirmado mediante aislamiento viral o detección genómica ningún caso clínico autóctono debido a *Hantavirus*, pero se han demostrado evidencias serológicas de infección en distintos grupos de población^(67,69,130,132,227), así como en roedores de la península Ibérica en diversos trabajos^(57,68,70,117). En nuestro país, la distribución de *Apodemus flavicollis*, *Clethrionomys glareolus*, *Rattus rattus* y *R. norvegicus*, reservorios conocidos de VDOB, VPUU, y VSEO respectivamente, podría ofrecer la posibilidad de introducción de estos virus a partir de roedores de zonas endémicas de *Hantavirus*. Pero esta hipótesis es poco plausible, debido a la barrera geográfica que suponen los Pirineos a la hora de

permitir el contacto entre roedores de los distintos lados de esta cordillera. Por otro lado, el riesgo de introducción debido al comercio de animales exóticos es improbable, ya que ninguno de los reservorios de hantavirus tiene un interés de estas características.

A nivel mundial, han sido descritos varios casos importados de FHSR y SPH en diversas partes del mundo^(21,54,121,152,158), y en concreto en España, en los últimos años, han sido diagnosticados, al menos, 4 casos de NE procedentes de países del centro y este de Europa^(46,123,129). El riesgo de contagio directo a partir de un caso importado es prácticamente nulo, a excepción del virus AND para el que sí se ha descrito transmisión entre humanos. Pero aun así, la adopción de los métodos de barrera habituales así como el aislamiento del paciente, son suficientes para prevenir posibles infecciones secundarias.

Por lo tanto, es necesario informar a los viajeros con destino a zonas endémicas de *Hantavirus* de las medidas oportunas para prevenir la infección debida a éstos. Aunque no hay un protocolo específico de prevención para viajeros, en su mayoría y debido a que no se dispone de una vacuna para estos virus, las medidas están dirigidas a evitar el contacto con roedores o con sus excretas⁽¹⁴⁷⁾. Por otro lado, la inclusión del diagnóstico de hantaviriosis en los cuadros clínicos compatibles en pacientes procedentes de zonas endémicas, agilizaría el tratamiento de estos cuadros y limitaría el riesgo de transmisión nosocomial.

TABLA 3. *Arenavirus* patógenos y de patología incierta: distribución geográfica y reservorios conocidos

Virus	Reservorio	Distribución geográfica
Subfam. Muridae		
Lassa (VLAS)	<i>Mastomys</i> sp.	Nigeria, Guinea, Sierra Leona, Liberia, Costa de Marfil, Ghana
Subfam. Sigmodontinae		
Junin (VJUN)	<i>Calomys musculus</i>	Argentina
Machupo (VMAC)	<i>C. callosus</i> , <i>C. laucha</i>	Bolivia
Guanarito (VGUA)	<i>Zygodontomys brevicauda</i>	Venezuela
Sabia (VSAB)	Desconocido	Brasil

VIRUS DE ALTO RIESGO BIOLÓGICO

Arenavirus

Los *Arenavirus*, único género de la familia *Arenaviridae*, son virus envueltos cuyo genoma consiste en dos moléculas de ARN de cadena sencilla y con estrategia de codificación ambisentido⁽³³⁾. Los viriones poseen en su interior ribosomas procedentes de la célula a la que infectan, lo que les confiere la apariencia arenosa a la que deben su nombre.

Cinco *Arenavirus* están implicados en cuadros hemorrágicos; los virus Sabiá (VSAB), Junín (VJUN), Machupo (VMAC), Guanarito (VGTO), responsables de las fiebres hemorrágicas en Brasil, Argentina, Bolivia y Venezuela, respectivamente, y el virus Lassa (VLAS), causante de la fiebre de Lassa. La mortalidad de estos cuadros oscila entre el 1 y el 30%. Dentro de los *arenavirus*, también destaca el virus de la coriomeningitis linfocitaria (VLCM), causante de enfermedad neurológica e infecciones intrauterinas^(9, 10, 14, 182, 195). Otros *Arenavirus*, como los virus Flexal (VFLE), Tacaribe (VTCR) y Whitewater Arroyo (VWWA), han sido relacionados ocasionalmente con patología humana de gravedad variable⁽²⁷⁾.

Los reservorios fundamentales de los *Arenavirus* son roedores pertenecientes a las subfamilias *Sigmodontinae* y *Murinae*⁽¹⁸⁷⁾, salvo el VTCR, que infecta únicamente murciélagos del género *Artibeus*. Los *Arenavirus* causan infecciones crónicas en sus reservorios y estos eliminan el virus en orina, heces y saliva. La transmisión al hombre se realiza, generalmente, por inhalación de aerosoles producidos a partir de las excretas contaminadas, por contacto directo con material contaminado, a través de heridas y por vía

vertical^(195, 197). Además, se han descrito infecciones nosocomiales debidas a *Arenavirus*⁽⁶²⁾ así como transmisión debida a trasplantes de órganos de donantes infectados⁽⁶⁰⁾.

De igual manera que los *Hantavirus* han coevolucionado con los roedores, los *Arenavirus* también mantienen una estrecha relación con su reservorios^(19, 29), de tal forma que la distribución geográfica del virus queda limitada por la que posea la especie de roedor a la que infecta. Así, mientras que los *Arenavirus* causantes de fiebres hemorrágicas se distribuyen por América y África (Fig. 5A), VLCM va a presentar una distribución mundial al igual que *Mus musculus*, su reservorio principal.

En España, además de haberse diagnosticado un caso clínico debido a VLCM⁽¹⁴⁰⁾, existen evidencias serológicas de la circulación de *Arenavirus* encontradas en la población general y roedores^(68, 117, 131). Los reservorios naturales de los *Arenavirus* causantes de fiebres hemorrágicas no se distribuyen por España, y tampoco despiertan interés comercial alguno, lo que unido al papel del hombre como hospedador accidental en estas infecciones, sugiere que el riesgo de introducción de dichos *Arenavirus* en nuestro territorio, o por importación de roedores exóticos o por viajeros originarios de zonas endémicas, es más que improbable.

Hasta la fecha en nuestro país no se ha informado de ningún caso importado debido a *Arenavirus*, lo que si ha ocurrido en otras partes de Europa, América y Asia, en concreto debido al VLAS^(28, 82, 84, 89, 135, 214, 226). Este virus, junto con el VMAC, ha sido relacionados con infecciones nosocomiales, pero las probabilidades de infecciones secundarias causadas por casos importados puede reducirse adoptando medidas de prevención adecuadas^(47, 106).

A pesar de existir numerosos ensayos orientados a la obtención de vacunas frente al VLAS^(20,61,126,180), hasta el momento la única vacuna utilizada en humanos con éxito para la prevención de las enfermedades causadas por los *Arenavirus*, ha sido una vacuna desarrollada a partir de una cepa atenuada del VJUN, probada con éxito en zonas endémicas de FHA⁽¹³⁶⁾, aunque actualmente no es una vacuna de uso recomendado en viajeros.

Filovirus

Otros virus productores de fiebres hemorrágicas proceden de África tropical y subtropical, de estas zonas provienen virus tan alarmantes para la salud humana como Ébola y Marburg, ambos pertenecientes a la familia *Filoviridae* dentro del orden *Mononegavirales*. Producen cuadros de fiebre hemorrágica en humanos caracterizados por lesión del endotelio, incremento de la permeabilidad vascular, insuficiencia multiorgánica (principalmente hígado y riñón) y *shock*. Poco se conoce sobre el ciclo biológico de estos virus, aunque diversos estudios que reconstruyen el nicho ecológico de los filovirus apuntan al murciélago como reservorio e involucran a los primates como huésped ocasional⁽¹⁶²⁾. El hombre se considera un huésped accidental que se infecta al introducirse en zonas selváticas o de sabana y que a su vez puede ocasionar casos secundarios si se entra en contacto directo con sus órganos o fluidos biológicos infectados. Generalmente, el caso índice de un brote se infecta al manipular animales muertos (chimpancés, gorilas o pequeños antílopes), por lo que se supone que un factor de riesgo para el viajero es entrar en contacto principalmente con primates enfermos⁽⁷²⁾. El síndrome hemorrágico febril que causan se caracteriza por un período de incubación que puede llegar hasta 21 días, comienzo brusco con dolor de cabeza, seguido de fiebre alta y dolor generalizado preferentemente en la espalda, es frecuente la presentación de bradicardia en la primera fase de la enfermedad y de diarrea acuosa con pérdida de peso. Los signos hemorrágicos (*rash* maculopapular) aparecen a los 5 o 7 días que no son obvios en individuos de piel negra hasta que no ocurre la descamación; sin embargo, y durante estos días en muchos pacientes se desencadena una hemorragia grave viéndose afectado el tracto gastrointestinal y los pulmones. La presencia de conjuntivitis es un signo común. La muerte, generalmente, ocurre entre los 6 a 9 días del comienzo de los síntomas, con un índice de mortalidad entre 25 y el 90%.

El riesgo para el viajero de adquirir una infección por *Filovirus* se considera bajo⁽⁹⁸⁾. En nuestro país, por el momento, no se ha identificado la presencia de casos importados. Únicamente en tres ocasiones se ha detectado la presencia de *Filovirus* en países fuera del entorno africano (a excepción de Filipinas) y se ha debido a fenómenos de importación de monos infectados. En 1967, una partida de monos infectados procedentes de Uganda ocasionó brotes en humanos en dos países europeos, Alemania (Marburg y Frankfurt) y Serbia (Belgrado). Otros dos casos importados se debieron a la importación de monos infectados con virus Ébola cepa Reston a EE.UU. (Virginia) e Italia (Siena) procedentes de Filipinas. Por tanto, el riesgo de importación puede deberse a la presencia de mercancías o viajeros procedentes de zonas endémicas (Fig. 5B). Al transmitirse el virus por contacto directo los grupos de riesgo de casos secundarios lo constituyen los familiares y el personal sanitario y, por ello, la aplicación de medidas de contención para evitar la infección, como son el uso de mascarillas, guantes, gafas de protección, gorros y bata de un solo uso, dificultan la diseminación. En los grandes brotes producidos por los virus Ébola en 1976 y 1995 se vieron afectados principalmente familiares y personal sanitario. El aislamiento de los pacientes y el control de sus contactos son medidas preventivas a adoptar para contener la expansión de la infección. No hay evidencias que sugieran la diseminación respiratoria en la comunidad, aunque el riesgo de transmisión por aerosoles ha sido objeto de intenso debate.

El asentamiento de una fiebre hemorrágica producida por *Filovirus* en nuestro país es altamente improbable, pues el hombre es hospedador accidental y el supuesto reservorio, murciélagos frugívoros africanos⁽¹¹⁸⁾, no se distribuyen en nuestro entorno; aunque el murciélago es un animal ampliamente distribuido por todo el planeta que actúa como reservorio de numerosos virus animales⁽²⁵⁾ entre los que se encuentran los virus de la familia *Paramyxoviridae* y *Rhabdoviridae* genéticamente relacionados con los filovirus.

No existe un tratamiento eficaz de la infección causada por *Filovirus*, el paciente debe recibir terapia de soporte. Los esfuerzos se han focalizado en la prevención y con ello en el desarrollo de vacunas atenuadas o inactivadas, aunque los requerimientos de seguridad no lo aconsejen. En este desarrollo se ha recurrido al empleo de sistemas

recombinantes a partir de genes de *Alfavirus*⁽⁷¹⁾, de *Adenovirus*⁽²¹⁸⁾ o el virus de la estomatitis vesicular⁽¹⁰³⁾.

VIRUS DE LA FIEBRE HEMORRÁGICA DE CRIMEA-CONGO

El virus Crimea-Congo (VFHCC) se agrupa taxonómicamente en la familia *Bunyaviridae*, está incluido en uno de los 7 serotipos del género *Nairovirus*⁽²¹²⁾. El genoma del virus está constituido por tres moléculas de ARN monocatenario de polaridad negativa. La partícula viral presenta 3 proteínas estructurales, las glicoproteínas GN y GC y la nucleocápside. Las glicoproteínas desempeñan funciones relacionadas con el proceso infectivo: reconocimiento del receptor de la célula diana, intervienen en procesos de hemaglutinación e inducen la respuesta inmune en hospedadores vertebrados; por su parte, la nucleocápside interviene en el proceso de fijación del complemento.

El área geográfica en la que se puede sufrir una infección por VFHCC está enormemente extendida (Fig. 5B), pues se transmite a través de la picadura de garrapatas del género *Hyalomma* ampliamente distribuidas⁽⁹¹⁾ (*Hyalomma marginatum marginatum*) que actúa como reservorio, existiendo transmisión transovárica a la siguiente generación. Puede afectar de manera transitoria a gran número de animales, desde roedores, pequeños mamíferos, hasta grandes animales, como los antílopes y el ganado (cabras, ovejas y vacas), también afecta a aves migratorias que además pueden transportar las garrapatas infectadas a grandes distancias⁽²²²⁾. El hombre puede adquirir la enfermedad a través del contacto directo con la sangre o tejido de animales infectados o por picadura de garrapatas. Esta última vía de transmisión es más relevante en viajeros, mientras que la primera afecta, fundamentalmente, a granjeros, veterinarios, pastores y matarifes. La transmisión nosocomial ocasiona pequeños brotes, pero el riesgo de infección del personal médico es muy elevado principalmente cuando el paciente presenta hemorragias nasales, bucales o vaginales. El uso de material contaminado (jeringuillas) también ha ocasionado brotes nosocomiales. La transmisión directa persona-persona por aerosoles se sospecha, pero no ha sido documentada de forma exhaustiva⁽⁵¹⁾.

La enfermedad suele aparecer en forma de brotes esporádicos. El síndrome febril hemorrágico que causa comienza bruscamente después de un período de incubación de 2 a 9 días caracterizado por fiebre, mialgias náuseas, vómi-

tos, dolor abdominal, hemorragia conjuntival. Puede aparecer también, diarrea, fotofobia, confusión y agresión. Los signos hemorrágicos aparecen después de varios días de manifestarse la enfermedad y suelen estar precedidos de la aparición de petequias. El porcentaje de mortalidad varía del 10 al 60%, dependiendo de la región geográfica y de la vía de transmisión.

El tratamiento farmacológico con ribavirina no ha sido aprobado en numerosos países (su mecanismo de acción no está dilucidado, aunque se ha visto que reduce la replicación viral), pero su aplicación puede ser beneficiosa y se recomienda⁽¹³⁷⁾; sin embargo, el tratamiento de elección es de soporte. No existe una vacuna eficaz y la política de su desarrollo se ha limitado a países del Este de Europa y la antigua Unión soviética hace más de 20 años, empleándose una vacuna inactivada a partir de cerebro de ratón; sin embargo, los resultados no han sido concluyentes y su aplicación no ha sido implantada. Debido a la limitada demanda, la producción y el desarrollo de modernas vacunas seguras no es probable⁽³²⁾.

La prevalencia de anticuerpos frente a VFHCC, tanto en el ganado como en la población coincide con la distribución geográfica de las garrapatas del género *Hyalomma*⁽³²⁾. La especie *H. marginatum* puede ser el principal vector en Europa, aunque también se ha aislado en otras especies *H. anatolicum*, *Hyalomma* spp. A pesar de la existencia en nuestro país de esta especie de garrapata no ha sido detectado el virus ni se han descrito casos importados de la enfermedad. Únicamente se ha descrito en la zona no endémica de Europa un caso importado de fiebre hemorrágica por VFHCC⁽⁹⁹⁾. El riesgo de adquirir la enfermedad por viajes a zonas endémicas se reduce con la aplicación de medidas de control recomendadas también en habitantes de estas zonas, como son el uso de ropa que cubra zonas expuestas piernas, brazos y la revisión exhaustiva de la presencia de garrapatas en piel y ropa.

VIRUS DE LA RABIA

La rabia es una enfermedad neurológica aguda de consecuencias fatales causada por virus ARN de cadena simple y sentido negativo pertenecientes al género *Lyssavirus* de la familia *Rhabdoviridae*. En la actualidad, se distinguen siete especies de virus reconocidas dentro de este género, RABV (virus de la rabia clásico), LBV (virus Lagos Bat), MOKV (virus Mokola), DUVV (virus Duvenhage), EBLV1 (virus Europeo de Murciélagos tipo1), EBLV2 (virus



FIGURA 6. Distribución mundial de casos humanos de rabia.

Europeo de Murciélago tipo 2), ABLV (virus Australiano de Murciélago) y cuatro hasta el momento pendientes de clasificar como especies diferentes Aravan, Khujand, Irkut y WCBV (virus de murciélago caucásico del oeste)^(4,7,18, 111,112).

El virus de la rabia clásico tiene como principal reservorio diferentes mamíferos originando así, dos ciclos biológicos terrestres diferentes dependientes del reservorio, el terrestre urbano y el terrestre salvaje, además existe un ciclo aéreo cuyo principal reservorio es el murciélago y en el cual están estrechamente ligados la localización geográfica, la especie de murciélago y la cepa de virus. Así en América, los murciélagos son reservorio del virus de la rabia clásico, mientras que en el resto del mundo son reservorio para los demás *Lyssavirus*. Los murciélagos juegan por tanto, un importante papel como reservorio de los virus de la

rabia y dado que diez de los once *Lyssavirus* descritos han sido aislados en estos se considera a los murciélagos como el reservorio más antiguo, habiendo pasado a otros mamíferos terrestres en épocas más recientes⁽⁷⁾.

Aunque la enfermedad puede desarrollarse con cualquiera de estos virus la mayor parte de los casos informados se deben a la infección por el virus de la rabia clásico, cuya distribución es mundial, mientras que el resto de los virus tienen distribuciones acotadas y estrechamente ligadas a sus reservorios (Tabla 4).

La vía de transmisión de los virus de la rabia entre murciélagos no es bien conocida, aunque hay evidencias de que el virus se excreta en la saliva⁽⁴⁸⁾ y que como en el resto de los mamíferos, ésta probablemente constituiría la principal vía de transmisión, aunque se postula la posibilidad de otras vías, como la inhalación de aerosoles de excretas contaminadas.

Unas 55.000 personas mueren cada año por esta enfermedad en el mundo y cerca del 80% se producen en África y Asia, principalmente en la India⁽²²³⁾ (Fig. 6). Por otro lado, en los últimos años la rabia está comenzando a ser una enfermedad emergente con importancia en salud pública, sobre todo en América, teniendo en cuenta que en Norte América la mayoría de los casos humanos son transmitidos por murciélagos. También en Europa se han confirmado 4 casos humanos de rabia transmitida por murciélagos e infectados por cepas diferentes (EBLV1 y EBLV2)^(66,127), pero su casuística es mucho menor probablemente debido a que se trata de cepas menos adaptadas que el virus de la rabia clásico, lo que conllevaría un bajo riesgo de transmisión.

TABLA 4. Reservorios y distribución geográfica de los virus de la rabia

Virus	Reservorio	Distribución geográfica
RABV	Mamíferos terrestres y murciélagos en América	Mundial
LBV	Murciélagos frugívoros (<i>Eidolon helvum</i> y <i>Micropteropus pusillus</i>)	África
MOKV	Musaraña	África
DUVV	Murciélago insectívoro <i>Miniopterus</i> sp	África
EBLV 1	Murciélagos insectívoros (principal reservorio de <i>Eptesicus serotinus</i>)	Europa
EBLV 2	Murciélagos insectívoros (<i>Myotis dasycneme</i> y <i>Myotis daubentonii</i>)	Europa
ABLV	Murciélagos frugívoro e insectívoro (<i>Pteropus</i> sp. y <i>Saccolaimus flaviventris</i>)	Australia
ARAVAN	Murciélago insectívoro (<i>Myotis blythi</i>)	Rusia
KHJAND	Murciélago insectívoro (<i>Myotis mystacinus</i>)	Rusia
IRKUT	Murciélago insectívoro (<i>Murina leucogaster</i>)	Rusia
WCBV	Murciélago insectívoro (<i>Miniopterus schreibersii</i>)	Rusia

TABLA 5. Profilaxis antirrábica

Rabia

Características: vacuna de virus de la rabia inactivados. Cepas Pitman-Moore L503 , Wistar y Flury LEP-25

Reacciones adversas: las reacciones más usuales a dicha vacuna son enrojecimiento, dolor, inflamación o prurito en el lugar de aplicación, y entre los síntomas que rara vez se presentan están dolor de cabeza, náuseas, dolor abdominal, dolores musculares y mareo. Igualmente, se puede presentar fiebre baja. Se puede desarrollar de forma excepcional reacciones de hipersensibilidad

Pre-exposición

- *Indicaciones:* personal de riesgo, tales como personal de laboratorio, veterinarios, manipuladores de animales y otras personas (especialmente niños) que vivan o viajen a zonas de alto riesgo
- *Posología:* administración intramuscular o intradérmica de una dosis completa los días 0, 7 y 21 ó 28. En adultos se efectuará en la región deltoidea y en niños en el músculo anterolateral de la pierna. Nunca debe administrarse en la región glútea
- *Precauciones:* la respuesta a la vacunación debe ser valorada una vez completada la pauta, especialmente si el estado inmune del paciente fuera comprometido. Cuando el riesgo de exposición sea continuo se procederá al seguimiento del nivel de anticuerpos de forma periódica. Si el título de anticuerpos se encontrara por debajo de 0,5 UI/ml se recomienda una dosis de recuerdo

Post-exposición

- *Indicaciones:* personas con exposición a animales infectados o sospechosos, o bien, a material infectado por virus de la rabia. Deben tenerse en cuenta diferentes factores:
 - La naturaleza del contacto
 - Presencia o ausencia de rabia en el área geográfica donde ha ocurrido el contacto o el origen del animal
 - La disponibilidad del animal, tanto para observación como para análisis de laboratorio
 - La especie de animal
 - El estado clínico del animal
 - La historia de vacunación del animal, el tipo y tiempo de la vacuna utilizada

Tratamiento local de la herida

Debe realizarse tan pronto como sea posible. Lavar la herida a chorro con agua y jabón (detergentes, povidona iodada u otra sustancia letal para el virus) durante, al menos, 15 minutos. En el caso de no disponer de ninguna de estas sustancias lavar minuciosamente la herida con agua durante un tiempo prolongado. En el caso de heridas graves que requieran sutura, debe realizarse después de la limpieza el tratamiento de inmunización pasiva y suturarla transcurridas varias horas según el criterio del facultativo. Otros tratamientos complementarios son la administración de antibióticos y la profilaxis de tétanos

Inmunización pasiva

Indicaciones: en pacientes que presenten exposición a material infectado de rabia sobre membranas mucosas o que atraviesen la dermis. No está indicada en pacientes con historial de profilaxis pre-exposición

Tipos de inmunoglobulinas y posología: inmunoglobulina humana de rabia (dosis de 20 UI/kg de peso corporal) e inmunoglobulina equina de rabia (40 UI/kg de peso corporal). La segunda conlleva un pequeño riesgo de hipersensibilidad. La administración se realizará en la herida o alrededor de la misma. Cuando las heridas sean graves o múltiples, y especialmente en niños, podría ser administrada mediante inyección intramuscular profunda en un sitio distante al de la vacuna

Inmunización activa

Indicaciones:

Intramusculares:

- Régimen ESSEN: 1 dosis los días 0-3-7-14 y 28 . Total 5 dosis
- Régimen Zagreb: 2 dosis a día 0 en la región deltoidea de cada brazo y 1 dosis los días 7 y 21. Total 4 dosis

.../...

TABLA 5. (continuación) Profilaxis antirrábica**Intradérmicas:**

- Régimen Thai Red Cross: 0,1 ml intradérmico en la parte superior del brazo los días 0, 3, 7 y 28. Vacunas cuya eficacia está probada para este régimen: vacuna de rabia purificada en células *Vero* (Aventis Pasteur) y la purificada en células de embrión de pollo (Chiron Vaccined)
- Régimen de “los 8 sitios”: 0,1 ml administrados intradérmicamente en 8 sitios diferentes (brazos, lateral de piernas, región supra-escapular y cuadrante bajo de abdomen) el día 0. Administración intradérmica de 4 dosis de 0,1 ml a día 7 (región deltoidea de cada brazo y laterales de cada pierna). Una dosis de 0,1 ml en los días 28 y 90
Para este último régimen sólo dos vacunas con eficacia probada: Vacuna de células diploides humanas (Aventis Pasteur) y purificada en células de embrión de pollo (Chiron Vaccined)
Debe administrarse inmunización pasiva en heridas graves ya que la vacunas administradas intradérmicamente no aseguran un tratamiento óptimo, debido a la posibilidad de ausencia de una respuesta temprana de anticuerpos
La ventaja de esta vía es su menor coste

Post-exposición en personas con historial de profilaxis pre-exposición

Tratamiento local de la herida

Posología: se administraran dos dosis de recuerdo a días 0 y 3. No requieren inmunización pasiva

Post-exposición en pacientes inmunocomprometidos

El tratamiento local de la herida y la infiltración local de inmunización pasiva es de suma importancia, ya que la producción de anticuerpos neutralizantes de rabia tras la vacunación puede ser baja o no detectable

Recomendaciones

Si el animal implicado en la exposición es un potencial vector del virus de la rabia en una región endémica, la profilaxis post-exposición debe ser instaurada de forma inmediata. Si el animal puede ser analizado, dependiendo del resultado de laboratorio, la profilaxis se continuará o será suspendida. En el caso de que el animal sea una mascota (perro o gato) deberá permanecer durante 10 días bajo observación, preferiblemente de un veterinario, ante la posibilidad de aparición de sintomatología compatible con rabia. Este período no es aplicable a otros mamíferos diferentes al perro o gato.

La OMS establece tres categorías dependientes del tipo de contacto y exposición, así como las recomendaciones de profilaxis post-exposición:

Categoría	Tipo de contacto con un animal sospechoso o confirmado de rabia, doméstico o salvaje; o animal no disponible para diagnóstico de laboratorio	Tipo de exposición	Recomendación de profilaxis post-exposición
I	Tocar o alimentar	Ninguna	Ninguna, si la historia es fiable.
II	Mordisqueo en piel descubierta Rasguños o abrasiones menores sin hemorragia	Leve	Administración de la vacuna inmediatamente. Parar el tratamiento si el animal está sano en un período de observación de 10 días (perro o gato) o si el animal tiene resultado negativo en el diagnóstico de laboratorio. Podría retrasarse el inicio del tratamiento en el caso de zonas libres de rabia
III	Exposición a murciélagos (cuando hay mordedura, arañazo o exposición de membranas mucosas) Contaminación de membranas mucosas con saliva Uno o varias mordeduras, arañazos que atraviesan la dermis o lamidos sobre heridas previas en la piel	Grave	Administrar inmunoglobulina y vacuna inmediatamente. Parar el tratamiento si el animal está sano en un período de observación de 10 días (perro o gato) o si el animal tiene resultado negativo en el diagnóstico de laboratorio

España es un país endémico para una de las especies de *Lyssavirus* de murciélagos (EBLV1), cuyo reservorio es el murciélago hortelano, *Eptesicus serotinus*. Aunque otros *Lyssavirus* no han sido encontrados en España, algunos de los reservorios, tales como *Myotis daubentonii* (EBLV2), *Myotis mystacinus* (Khujand), *Myotis blythii* (Aravan) y *Miniopterus schreibersii* (WCBV), se encuentran en nuestro país distribuyéndose de forma continua desde territorios donde se ha descrito la presencia de diferentes *Lisavirus*. Por otra parte, el riesgo de importación o la emergencia de otros *Lyssavirus* es factible, debido a los casos de importación de especies exóticas en los que se ha descrito su presencia, tal y como ha ocurrido con la especie *Rousettus aegyptiacus*, que estuvo relacionada con un caso de importación de LBV en Francia^(6,221), y que se encuentra presente en algunos zoológicos del país y en proceso de naturalización en la isla de Tenerife.

La península ibérica está libre de rabia terrestre desde 1965, aunque en 1975 se declaró un brote en Málaga con más de un centenar de casos en animales y un caso humano que pudo ser erradicado en 1979⁽¹⁸¹⁾.

En la actualidad, se siguen diagnosticando en España casos de rabia urbana procedentes de Ceuta y Melilla, aunque con un marcado descenso en los últimos años. Estas dos ciudades, debido a su localización geográfica, poseen un mayor riesgo de importación desde Marruecos, donde la rabia es endémica y el control de la enfermedad en animales domésticos es deficitario, lo que conlleva también un incremento del riesgo para la importación de casos de rabia en la península⁽¹⁹⁴⁾. Por otra parte, no sólo existe el riesgo de importación a través de animales, también se han descrito casos, sobre todo en viajeros con destinos a países endémicos de rabia, aunque en los últimos años se ha observado un descenso en el número de casos humanos importados en Europa⁽¹⁶⁹⁾. Uno de los casos importados más recientes ocurrió en diciembre de 2004, cuando una mujer alemana de 26 años en la que la rabia no fue diagnosticada como causa de la muerte, fue considerada como candidata adecuada para la donación de órganos. Se realizaron seis donaciones de órganos (pulmón, riñón, riñón-páncreas, hígado y ambas córneas). Tres de los seis receptores de órganos desarrollaron la enfermedad y los otros tres recibieron profilaxis post-exposición además de la retirada, en dos de ellos, de los órganos afectados. El caso fue analizado y se comprobó de manera retrospecti-

va que se trataba de un caso de importación de virus de la rabia (RABV) desde la India^(65,102). También en España se ha diagnosticado un caso de importación durante el año 2004. Un joven austríaco fue mordido por un perro en Marruecos y posteriormente hospitalizado en el hospital de Ceuta con sintomatología compatible con rabia, el paciente murió unas semanas después⁽¹⁹⁹⁾. Estos casos muestran la necesidad de incluir la rabia en el diagnóstico diferencial de las encefalitis en aquellos pacientes que presenten antecedentes epidemiológicos compatibles con dicha enfermedad, así como reforzar las recomendaciones a nivel internacional sobre el tratamiento, tanto de profilaxis pre-exposición como de profilaxis post-exposición, sobre todo cuando se realizan viajes a países endémicos de rabia (Tabla 5).

AGRADECIMIENTOS

C.D. está contratada para el desarrollo del Plan Nacional de Control y Vigilancia de las Fiebres Hemorrágicas Virales mediante un Convenio entre la Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad y el Instituto de Salud Carlos III; X.C. es becaria del programa del Mejoramiento de la Calidad de la Educación Superior (MECESUP) de Chile; A.F. está contratada para el desarrollo del proyecto financiado por la Unión Europea *Development of Intervention Strategies against SARS in a European-Chinese Task force (DISSECT)*; J.L. y D.R. son becarios del proyecto de investigación "Identificación de factores de riesgo y caracterización de *Arbovirus* y *Robovirus* en España" de la Red EVITAR (Red Temática de Virus Transmitidos por Artrópodos y Roedores), A.N. está contratada por el Instituto de Salud Carlos III en el marco de un convenio financiado por el Ministerio de Defensa para la ejecución del proyecto de investigación "Detección genómica de *Arbovirus*"; F.P. pertenece a la Unidad de Alertas y Emergencias del Centro Nacional de Microbiología del Instituto de Salud Carlos III; A.V. es becaria Intramural del Instituto de Salud Carlos III y S.V. está contratada para el desarrollo del Plan Nacional de Mejora de la Vigilancia de la Rabia en España.

BIBLIOGRAFÍA

1. From the Centers for Disease Control and Prevention. Adverse events associated with 17D-derived yellow fever vaccination--United States, 2001-2002. *JAMA* 2002; 288: 2533-5.
2. Adhami JR. Introduction and establishment of *Aedes (Stegomyia) albopictus* Skuse (Diptera: Culicidae) in Albania. *J Am Mosq Control Assoc* 1998; 14: 340-3.

3. Angolotti E. La fiebre amarilla. Historia y situación actual. La fiebre amarilla en la Barcelona de 1821. *Rev San Hig Púb* 1980; 54: 89-102.
4. Arai YT, Kuzmin IV, Kameoka Y, Botvinkin AD. New lyssavirus genotype from the Lesser Mouse-eared Bat (*Myotis blythi*), Kyrgyzstan. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 333-7.
5. Aranda C, Eritja R, Roiz D. First record and establishment of the mosquito *Aedes albopictus* in Spain. *Med Vet Entomol* 2006; 20: 150-2.
6. Aubert M. *Rabies Bulletin Europe* 1999; 23.
7. Badrane H, Tordo N. Host switching in Lyssavirus history from the Chiroptera to the Carnivora orders. *J Virol* 2001; 75: 8096-104.
8. Bae HG, Drosten C, Emmerich P, Colebunders R, Hantson P, Pest S, et al. Analysis of two imported cases of yellow fever infection from Ivory Coast and The Gambia to Germany and Belgium. *J Clin Virol* 2005; 33: 274-80.
9. Barton LL, Mets MB. Lymphocytic choriomeningitis virus: pediatric pathogen and fetal teratogen. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 540-1.
10. Barton LL, Mets MB, Beauchamp CL. Lymphocytic choriomeningitis virus: emerging fetal teratogen. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 1715-6.
11. Beaman JR, Turell MJ. Transmission of Venezuelan equine encephalomyelitis virus by strains of *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) collected in North and South America. *J Med Entomol* 1991; 28: 161-4.
12. Becker A, Grunewald U. Disaster management. Flood risk in Central Europe. *Science* 2003; 300: 1099.
13. Berry JD, Jones S, Drebot MA, Andonov A, Sabara M, Yuan XY, et al. Development and characterisation of neutralising monoclonal antibody to the SARS-coronavirus. *J Virol Methods* 2004; 120: 87-96.
14. Biggar RJ, Woodall JP, Walter PD, Haughie GE. Lymphocytic choriomeningitis outbreak associated with pet hamsters. Fifty-seven cases from New York State. *JAMA* 1975; 232: 494-500.
15. Bisht H, Roberts A, Vogel L, Bukreyev A, Collins PL, Murphy BR, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein expressed by attenuated vaccinia virus protectively immunizes mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 6641-6.
16. Bloomberg MR, F. T. 2006, posting date. *Comprehensive Mosquito Surveillance and Control Plan*. Department of Health and Mental Hygiene. [Online.]
17. Bofill D, Domingo C, Cardenosa N, Zaragoza J, de Ory F, Minguell S, et al. Human West Nile virus infection, Catalonia, Spain. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 1163-4.
18. Botvinkin AD, Poleschuk EM, Kuzmin IV, Borisova TI, Gazaryan SV, Yager P, et al. Novel lyssaviruses isolated from bats in Russia. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 1623-5.
19. Bowen MD, Peters CJ, Nichol ST. Phylogenetic analysis of the Arenaviridae: patterns of virus evolution and evidence for cospeciation between arenaviruses and their rodent hosts. *Mol Phylogenet Evol* 1997; 8: 301-16.
20. Bredenbeek PJ, Molenkamp R, Spaan WJ, Deubel V, Marienneau P, Salvato MS, et al. A recombinant Yellow Fever 17D vaccine expressing Lassa virus glycoproteins. *Virology* 2006; 345: 299-304.
21. Bruno P, Hassell LH, Quan J, Brown J. Hemorrhagic fever with renal syndrome imported to Hawaii from West Germany. *Am J Med* 1990; 89: 232-4.
22. Bucens M. Japanese encephalitis and the traveller. *Aust Fam Physician* 1990; 19: 163-5.
23. Buchholz UJ, Bukreyev A, Yang L, Lamirande EW, Murphy BR, Subbarao K, et al. Contributions of the structural proteins of severe acute respiratory syndrome coronavirus to protective immunity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 9804-9.
24. Buxton Bridges C, Katz JM, Seto WH, Chan PK, Tsang D, Ho W, et al. Risk of influenza A (H5N1) infection among health care workers exposed to patients with influenza A (H5N1), Hong Kong. *J Infect Dis* 2000; 181: 344-8.
25. Calisher CH, Childs JE, Field HE, Holmes KV, Schountz T. Bats: important reservoir hosts of emerging viruses. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19: 531-45.
26. Campbell GL, IJ Grady, C Huang, R Lanciotti, L Kramer, JT Roehrig, et al. Laboratory testing for West Nile virus: panel discussion. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 951: 179-94.
27. Centers for Disease Control and Prevention, C. 2000. Fatal illnesses associated with a new world arenavirus--California, 1999-2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 49:709-11.
28. Centers for Disease Control and Prevention, C. Imported Lassa fever--New Jersey, 2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004; 53: 894-7.
29. Clegg JC. Molecular phylogeny of the arenaviruses. *Curr Top Microbiol Immunol* 2002; 262: 1-24.
30. Cobelens FG, Groen J, Osterhaus AD, Leentvaar-Kuipers A, Wertheim-van Dillen PM, Kager PA. Incidence and risk factors of probable dengue virus infection among Dutch travellers to Asia. *Trop Med Int Health* 2002; 7: 331-8.
31. Cordero del Campillo, C.O.L. a. R.F.A. Índice-Catálogo de Zoonosis Ibéricas, Second ed. Secretariado de Publicaciones de la Universidad de León, León, 1994.
32. Charrel RN, Attoui H, Butenko AM, Clegg JC, Deubel V, Frolova TV, et al. Tick-borne virus diseases of human interest in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 1040-55.
33. Charrel RN, de Lamballerie X. Arenaviruses other than Lassa virus. *Antiviral Res* 2003; 57: 89-100.
34. Chastel C. The "plague" of Barcelona. Yellow fever epidemic of 1821]. *Bull Soc Pathol Exot* 1999; 92: 405-7.
35. Chiaravalloti-Neto F, Dibo MR, Barbosa AAC, Battaglia M. *Aedes albopictus* (S) na região de São José do Rio Preto, SP: estudo de sua infestação em área já ocupada pelo *Aedes aegypti* e discussão de seu papel como possível vetor de dengue e febre amarela. *Rev Soc Bras Med Trop* 2002; 35: 351-7.
36. Chinese SM. Molecular evolution of the SARS coronavirus during the course of the SARS epidemic in China. *Science* 2004; 303: 1666-9.
37. Christophers R. *Aedes aegypti* (L.), the yellow fever mosquito. Cambridge University Press, Cambridge, 1960.
38. Dauphin G, Zientara S, Zeller H, Murgue B. West Nile: worldwide current situation in animals and humans. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 2004; 27: 343-55.
39. de Jong MD, Tran TT, Truong HK, Vo MH, Smith GJ, Nguyen VC, et al. Oseltamivir resistance during treatment of influenza A (H5N1) infection. *N Engl J Med* 2005; 353: 2667-72.
40. Dean JL. West Nile virus encephalitis. *Curr Infect Dis Rep* 2005; 7: 292-6.
41. Del Giudice P, Schuffenecker I, Vandenbos F, Counillon E, Zeller H. Human West Nile virus, France. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 1885-6.

42. DePortere E, Columbie D. Chikungunya risk assesment for Europe: recommendations for action. European Center for disease prevention and control. <http://www.eurosurveillance.org/ew/2006/060511.asp>. 2006
43. Diallo M, Thonnon J, Traore-Lamizana M, Fontenille D. Vectors of Chikungunya virus in Senegal: current data and transmission cycles. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 60: 281-6.
44. Díaz J, Ballester F, López-Vélez R. Impactos sobre la salud humana. En: Mdm Ambiente (ed.). Evaluación preliminar de los impactos en España por efecto del cambio climático. Madrid, 2005. p. 815.
45. Doblas A, Domingo C, Bae HG, Bohórquez CL, de Ory F, Niedrig M, et al. Yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease and death in Spain. *J Clin Virol* 2006; 36: 156-8.
46. Domingo C, F De Ory, MP Sánchez-Seco, G Fedele, JM Varela, A Marañes, et al. Infecciones importadas por hantavirus en viajeros con fracaso renal agudo. XI Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), Bilbao (España). 2004. p. 166.
47. Domingo C, Gascón J. Dengue y otras fiebres hemorrágicas virales. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23: 615-26.
48. Echevarría JE, Avellón A, Juste J, Vera M, Ibáñez C. Screening of active lyssavirus infection in wild bat populations by viral RNA detection on oropharyngeal swabs. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 3678-83.
49. Edelman R, Tacket CO, Wasserman SS, Bodison SA, Perry JG, Mangiafico JA. Phase II safety and immunogenicity study of live chikungunya virus vaccine TSI-GSD-218. *Am J Trop Med Hyg* 2000; 62: 681-5.
50. Editorial team P, Löscher MT. Cases of Chikungunya imported into Europe. European Center for disease prevention and control. <http://www.eurosurveillance.org/ew/2006/060316.asp> 2006.
51. Ergonul O. Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 203-14.
52. Eritja R, Aranda C, Padrós J, Goula M, Lucientes J, Escosa R, et al. An annotated checklist and bibliography of the mosquitoes of Spain (Diptera: Culicidae). *Eur Mosq Bull* 2000; 8: 10-8.
53. Eritja R, Escosa R, Lucientes J, Marques E, Molina R, Roiz D et al. Worldwide invasion of vector mosquitoes: present European distribution and challenges for Spain. *Biol Inv* 2005; 7: 87-97.
54. Espinoza R, Vial P, Noriega LM, Johnson A, Nichol ST, Rollin PE, et al. Hantavirus pulmonary syndrome in a Chilean patient with recent travel in Bolivia. *Emerg Infect Dis* 1998; 4: 93-5.
55. Estrada-Franco J. Biología, relaciones con enfermedades y control de *Aedes albopictus*. Cuaderno técnico Nº 42. Organización Panamericana de la Salud 1995.
56. Filipe AR. Isolation in Portugal of West Nile virus from *Anopheles maculipennis* mosquitoes. *Acta Virol* 1972; 16: 361.
57. Filipe AR, Andrade HR, Sommer AI, Traavik T. Hantaviral antigens and antibodies in wild rodents in Portugal. *Acta Virol* 1991; 35: 287-91.
58. Filipe AR, de Andrade HR. Arboviruses in the Iberian Peninsula. *Acta Virol* 1990; 34: 582-91.
59. Filipe AR, Pinto MR. Survey for antibodies to arboviruses in serum of animals from southern Portugal. *Am J Trop Med Hyg* 1969; 18: 423-6.
60. Fischer SA, Graham MB, Kuehnert MJ, Kotton CN, Srinivasan , F. M. Marty, et al. Transmission of lymphocytic choriomeningitis virus by organ transplantation. *N Engl J Med* 2006; 354: 2235-49.
61. Fisher-Hoch SP, Hutwagner L, Brown B, McCormick JB. Effective vaccine for lassa fever. *J Virol* 2000; 74: 6777-83.
62. Fisher-Hoch SP, Tomori O, Nasidi A, Pérez-Oronoz GI, Fakile Y, Hutwagner L, et al. Review of cases of nosocomial Lassa fever in Nigeria: the high price of poor medical practice. *BMJ* 1995; 311: 857-9.
63. Flacio E, Patocchi N, Guidotti F, Tonolla M, Peduzzi R. Primo ritrovamento di *Aedes albopictus* in Svizzera. *Boll Soc Tic Sci Nat* 2004; 92: 141-2.
64. Fonseca D, Keyghobadi N, Malcolm CA, Mehmet C, Schaffner, F, Mogi M, et al. Emerging vectors in the *Culex pipiens* Complex. *Science* 2004; 303: 1535-8.
65. Fooks AR, Johnson N, Brookes SM, Parsons G, McElhinney LM. Risk factors associated with travel to rabies endemic countries. *J Appl Microbiol* 2003; 94 Suppl: 31S-36S.
66. Fooks AR, McElhinney LM, Pounder DJ, Finnegan CJ, K. Mansfield, N. Johnson, et al. 2003. Case report: isolation of a European bat lyssavirus type 2a from a fatal human case of rabies encephalitis. *J Med Virol* 71:281-9.
67. Gegúndez MI, Lledó L, Delgadillo M, Orellana JA, Camacho D, Massa C, et al. Seroprevalencia de la infección por robovirus entre personal de la Universidad de Alcalá. XI Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), Bilbao (España). 2004. p. 150.
68. Gegúndez MI, Lledó L, Saz JV, Ruiz EM, Rodríguez LA, Beltrán M. *Mus spretus* como reservorio de virus en España. VIII Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), Palma de Mallorca (España). 1998. p. 95.
69. Gegúndez MI, Saz JV, Alves MJ, Merino FJ, Filipe AR, Beltrán M. Infección por Hantavirus en España: estudio seroepidemiológico en la provincia de Soria. *Med Clin (Barc)* 1996; 106: 131-3.
70. Gegúndez MI, Saz JV, Lledó L, Rodríguez AL, Ruiz EM, Beltrán M. Hantaviral rodent infection in Spain. V International Conference on the Prevention of Infection, Nice (Francia) 1998. p. 175
71. Geisbert TW, P Pushko, Anderson K, Smith J, Davis KJ, Jahrling PB. Evaluation in nonhuman primates of vaccines against Ebola virus. *Emerg Infect Dis* 2002; 8: 503-7.
72. Georges AJ, Leroy EM, Renaut AA, Benissan CT, Nabias RJ, Ngoc MT, et al. Ebola hemorrhagic fever outbreaks in Gabon, 1994-1997: epidemiologic and health control issues. *J Infect Dis* 1999; 179 Suppl 1: S65-75.
73. Goddard LB, Roth AE, Reisen WK, Scott TW. Vertical transmission of West Nile Virus by three California *Culex* (Diptera: Culicidae) species. *J Med Entomol* 2003; 40: 743-6.
74. González MT, Filipe AR. Antibodies to arboviruses in north-western Spain. *Am J Trop Med Hyg* 1977; 26: 792-7.
75. Gratz NG. Critical review of the vector status of *Aedes albopictus*. *Med Vet Entomol* 2004; 18: 215-7.
76. Gratz NG. The mosquito-borne infections of Europe. *Eur Mosq Bull* 2004; 17: 1-7.
77. Guan Y, Zheng BJ, He YQ, Liu XL, Zhuang ZX, Cheung CL, et al. Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China. *Science* 2003; 302: 276-8.
78. Gubler DJ. *Aedes albopictus* in Africa. *Lancet. Infect Dis* 2003; 3: 751-2.
79. Gubler DJ. Epidemic dengue/dengue hemorrhagic fever as a public health, social and economic problem in the 21st century. *Trends Microbiol* 2002; 10: 100-3.

80. Gubler DJ. Resurgent vector-borne diseases as a global health problem. *Emerg Infect Dis* 1998; 4: 442-50.
81. Gubler DJ. Variation among geographic strains of *Aedes albopictus* in susceptibility to infection with dengue viruses. *Am J Trop Med Hyg* 1976; 25: 318-25.
82. Gunther S, Emmerich P, Laue T, Kuhle O, Asper M, Jung A, et al. Imported lassa fever in Germany: molecular characterization of a new lassa virus strain. *Emerg Infect Dis* 2000; 6: 466-76.
83. Guzmán MG, Kouri G. Dengue: an update. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 33-42.
84. Haas WH, Breuer T, Pfaff G, Schmitz H, Kohler P, Asper M, et al. Imported Lassa fever in Germany: surveillance and management of contact persons. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1254-8.
85. Halstead SB. The Alexander D. Langmuir Lecture. The pathogenesis of dengue. Molecular epidemiology in infectious disease. *Am J Epidemiol* 1981; 114: 632-48.
86. Halstead SB, Deen J. The future of dengue vaccines. *Lancet* 2002; 360: 1243-5.
87. Harris E, Vide E, Pérez L, Sandoval E, Téllez Y, Pérez ML, et al. Clinical, epidemiologic, and virologic features of dengue in the 1998 epidemic in Nicaragua. *Am J Trop Med Hyg* 2000; 63: 5-11.
88. Hawley W. The Biology of *Aedes albopictus*. *J Am Mosq Control Assoc* 1988; 4: 2-39.
89. Hirabayashi Y, Oka S, Goto H, Shimada K, Kurata T, Fisher-Hoch SP, et al. The first imported case of Lassa fever in Japan. *Nippon Rinsho* 1989; 47: 71-5.
90. Ho Y, Lin PH, Liu CY, Lee SP, Chao YC. Assembly of human severe acute respiratory syndrome coronavirus-like particles. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 318: 833-8.
91. Hoogstraal H. The epidemiology of tick-borne Crimean-Congo hemorrhagic fever in Asia, Europe, and Africa. *J Med Entomol* 1979; 15: 307-417.
92. Horimoto T, Fukuda N, Iwatsuki-Horimoto K, Guan Y, Lim W, Peiris M, et al. Antigenic differences between H5N1 human influenza viruses isolated in 1997 and 2003. *J Vet Med Sci* 2004; 66: 303-5.
93. Hubalek Z, Halouzka J. West Nile fever--a reemerging mosquito-borne viral disease in Europe. *Emerg Infect Dis* 1999; 5: 643-50.
94. Hubalek Z, Lukacova L, Halouzka J, Sirucek P, Januska J, Precechtelova J, et al. Import of West Nile virus infection in the Czech Republic. *Eur J Epidemiol* 2006; 21: 323-4.
95. Hurlbut HS, Rizk F, Taylor RM, Work TH. A study of the ecology of West Nile virus in Egypt. *Am J Trop Med Hyg* 1956; 5: 579-620.
96. Ibáñez-Bernal S, Briseno B, Mutebi JP, Argot E, Rodríguez G, Martínez-Campos C, et al. First record in America of *Aedes albopictus* naturally infected with dengue virus during the 1995 outbreak at Reynosa, Mexico. *Med Vet Entomol* 1997; 11: 305-9.
97. INVS, posting date. Insitute de Veille Sanitaire. [Online.]
98. Isaacson M. Viral hemorrhagic fever hazards for travelers in Africa. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1707-12.
99. Jaureguierry S, Tattevin P, Tarantola A, Legay F, Tall A, Nabeth P, et al. Imported Crimean-Congo hemorrhagic Fever. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 4905-7.
100. Jelinek T. Dengue fever in international travelers. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 144-7.
101. Jelinek T, Muhlberger N, Harms G, Corachan M, Grobusch MP, Knobloch J, et al. Epidemiology and clinical features of imported dengue fever in Europe: sentinel surveillance data from TropNetEurop. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 1047-52.
102. Johnson N, Brookes SM, Fooks AR, Ross RS. Review of human rabies cases in the UK and in Germany. *Vet Rec* 2005; 157: 715.
103. Jones SM, Feldmann H, Stroher U, Geisbert JB, Fernando L, Grolla A, et al. Live attenuated recombinant vaccine protects non-human primates against Ebola and Marburg viruses. *Nat Med* 2005; 11: 786-90.
104. Jupp P, McIntosh BM. Chikungunya disease. The Arboviruses: Epidemiology and Ecology. CRC Press, Boca Raton (Florida) 1988. p. 137-57.
105. Kaptoul D, Domingo C, Niubó J, Martínez-Yélamos S, de Ory F, Tenorio T. West Nile virus in Spain: Report of the first diagnosed case (in Spain) in a human with aseptic meningitis. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 2006; 1-2.
106. Kilgore PE, Peters CJ, Mills JN, Rollin PE, Armstrong L, Khan AS, et al. Prospects for the control of Bolivian hemorrhagic fever. *Emerg Infect Dis* 1995; 1: 97-100.
107. Kim TW, Lee JH, Hung CF, Peng S, Roden R, Wang MC, et al. Generation and characterization of DNA vaccines targeting the nucleocapsid protein of severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J Virol* 2004; 78: 4638-45.
108. Knipe D, Howley PM. Alphavirus. *Fields Virology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2001. p. 843-98.
109. Knudsen TB, Wilcke JT, Andersen O. Two imported cases of West Nile fever in Denmark. *Ugeskr Laeger* 2003; 165: 2003-4.
110. Komar N, Clark GG. West Nile virus activity in Latin America and the Caribbean. *Rev Panam Salud Publica* 2006; 19: 112-7.
111. Kuzmin IV, Hughes GJ, Botvinkin AD, Orciari LA, Rupprecht CE. Phylogenetic relationships of Irkut and West Caucasian bat viruses within the Lyssavirus genus and suggested quantitative criteria based on the N gene sequence for lyssavirus genotype definition. *Virus Res* 2005; 111: 28-43.
112. Kuzmin IV, Orciari LA, Arai YT, Smith JS, Hanlon CA, Kameoka Y, et al. Bat lyssaviruses (Aravan and Khujand) from Central Asia: phylogenetic relationships according to N, P and G gene sequences. *Virus Res* 2003; 97: 65-79.
113. Lam SK, Chua KB, Hooi PS, Rahimah MA, Kumari S, Tharmaratnam M, et al. Chikungunya infection--an emerging disease in Malaysia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2001; 32: 447-51.
114. Laras K, Sukri NC, Larasati RP, Bangs MJ, Kosim R, Djauzi T, Wandra DT, et al. Tracking the re-emergence of epidemic chikungunya virus in Indonesia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2005; 99: 128-41.
115. Lau SK, Woo PC, Li KS, Huang Y, TsoiWH, Wong BH, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-like virus in Chinese horseshoe bats. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 140-5.
116. Le Gonidec G, Fauran P. Arboviral diseases in South-West Pacific islands (author's transl). *Med Trop (Mars)* 1981; 41: 85-92.
117. Ledesma J, Delgadillo M, Pérez M, Rocha J, Lledó L, Sánchez-Seco MP, et al. Infección por hantavirus y arenavirus en roedores salvajes de la provincia de Soría. XII Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), Valencia, 2006. p. 111.
118. Leroy EM, Kumulungui B, Pourrut X, Rouquet P, Hassanin A, Yaba P, et al. Fruit bats as reservoirs of Ebola virus. *Nature* 2005; 438: 575-6.

119. Li W, Shi Z, Yu M, Ren W, Smith C, Epstein JH, et al. Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. *Science* 2005; 310: 676-9.
120. Li W, Wong SK, Li F, Kuhn JH, Huang IC, Choe H, et al. Animal origins of the severe acute respiratory syndrome coronavirus: insight from ACE2-S-protein interactions. *J Virol* 2006; 80: 4211-9.
121. Liu JW, Lee BJ, Ko WC, Chuang YC. Hemorrhagic fever with renal syndrome: first imported case of hantavirus infection in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 1996; 95: 480-3.
122. Loeb MB. Severe acute respiratory syndrome: preparedness, management, and impact. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25: 1017-9.
123. López Montes A, Pérez Martínez J, Lorenzo González I, Blanch JJ, De Ory F, Gómez Roldán C, et al. Nefropatía por hantavirus puumala: a propósito de un caso. *Nefrología* 2005; 25: 195-9.
124. Lozano A. Arbovirus in Spain, Arbovirus in the mediterranean countries. *J Versenjak-Hirjan* 1980
125. Lozano A, Filipe AR. Antibodies against the West Nile virus and other arthropod-transmitted viruses in the Ebro Delta region. *Rev Esp Salud Publica* 1998; 72: 245-50.
126. Lukashevich IS, Patterson J, Carrion R, Moshkoff D, Ticer A, Zapata J, et al. A live attenuated vaccine for Lassa fever made by reassortment of Lassa and Mopeia viruses. *J Virol* 2005; 79: 13934-42.
127. Lumio J, Hillbom M, Roine R, Ketonen L, Haltia M, Valle M, et al. Human rabies of bat origin in Europe. *Lancet* 1986; 1: 378.
128. Lyerla R, Rigau-Pérez JG, Vorndam AV, Reiter P, George AM, Potter IM, et al. A dengue outbreak among camp participants in a Caribbean island, 1995. *J Travel Med* 2000; 7: 59-63.
129. Lledó L, Gegúndez MI, Martínez JC, Sanfeliú I. Nefropatía epidémica en España: primer caso importado. *Med Clin (Barc)* 2003; 121: 677.
130. Lledo L, Gegúndez MI, Saz JV, Alves MJ, Beltrán M. Serological study of hantavirus in man in the Autonomous Community of Madrid, Spain. *J Med Microbiol* 2002; 51: 861-5.
131. Lledó L, Gegúndez MI, Saz JV, Bahamontes N, Beltrán M. Lymphocytic choriomeningitis virus infection in a province of Spain: analysis of sera from the general population and wild rodents. *J Med Virol* 2003; 70: 273-5.
132. Lledó L, Gegúndez MI, Saz JV, Beltrán M. Seroprevalencia de anticuerpos frente al virus Seoul en grupos de riesgo. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; 22: 217-9.
133. Lloyd G. Alphavirus. Principles and Practice of Clinical Virology, 5th ed, vol. 16. John Wiley & Sons Ltda. 2004. p. 517-9.
134. Mackenzie JS, Broom AK, Hall RA, Johansen CA, Lindsay MD, Phillips DA, et al. Arboviruses in the Australian region, 1990 to 1998. *Commun Dis Intell* 1998; 22: 93-100.
135. Mahdy MS, Chiang W, McLaughlin B, Derksen K, Truxton BH, Neg K. Lassa fever: the first confirmed case imported into Canada. *Can Dis Wkly Rep* 1989; 15: 193-8.
136. Maiztegui JI, McKee KT Jr., Barrera Oro JG, Harrison LH, Gibbs PH, Feuillade MR, et al. Protective efficacy of a live attenuated vaccine against Argentine hemorrhagic fever. *AHF Study Group. J Infect Dis* 1998; 177: 277-83.
137. Mardani M, Jahromi MK, Naieni KH, Zeinali M. The efficacy of oral ribavirin in the treatment of crimean-congo hemorrhagic fever in Iran. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1613-8.
138. Margalef R. Sobre la ecología de las larvas de algunos culicidos. *Graellsia* 1943; 3: 7-13.
139. Martínez VP, Bellomo C, San Juan J, Pinna D, Forlenza R, Elder M, et al. Person-to-person transmission of Andes virus. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 1848-53.
140. Martos E, García ML, Marín J, Jiménez R, Catalán M, Romero J, et al. Encefalitis por el virus de la coriomeningitis linfocitaria. *Anales Españoles de Pediatría* 1996; 44: 512-4.
141. Massad E, Coutinho FA, Burattini MN, López LF. The risk of yellow fever in a dengue-infested area. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 2001; 95: 370-4.
142. McBride WJ, Bielefeldt-Ohmann H. Dengue viral infections; pathogenesis and epidemiology. *Microbes Infect* 2000; 2: 1041-50.
143. Meeuse JJ, ter Borg F, Lohmann HJ, Groen J. Patient with West Nile fever in the Netherlands. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001; 145: 2084-6.
144. Messer WB, Vitarana UT, Sivananthan K, Elvtigala J, Preethimala LD, Ramesh R, et al. Epidemiology of dengue in Sri Lanka before and after the emergence of epidemic dengue hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg* 2002; 66: 765-73.
145. Metselaar D, Grainger CR, Oei KG, Reynolds DG, Pudney M, Leake CJ, et al. An outbreak of type 2 dengue fever in the Seychelles, probably transmitted by *Aedes albopictus* (Skuse). *Bull World Health Organ* 1980; 58: 937-43.
146. Miller BR. *Aedes albopictus* mosquitoes introduced into Brazil: vector competence for yellow fever and dengue viruses. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1988; 82: 476-7.
147. Mills JN, Corneli A, Young JC, Garrison LE, Khan AS, Ksiazek TG. Hantavirus pulmonary syndrome-United States: updated recommendations for risk reduction. *Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Recomm Rep* 2002; 51: 1-12.
148. Mitchell CJ. Geographic spread of *Aedes albopictus* and potential for involvement in arbovirus cycles in the mediterranean basin. *J Vector Ecol* 1995; 20: 44-58.
149. Mitchell CJ. The role of *Aedes albopictus* as an arbovirus vector. *Parassitologia* 1995; 37: 109-13.
150. Monath TP. Yellow fever: an update. *Lancet Infect Dis* 2001; 1: 11-20.
151. Morales MA, Barrandeguy M, Fabbri C, García JB, Vissani A, Trono K, et al. West Nile Virus Isolation from Equines in Argentina, 2006. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 1559-61.
152. Murgue B, Domart Y, Coudrier D, Rollin PE, Darchis JP, Merrien D, et al. First reported case of imported hantavirus pulmonary syndrome in Europe. *Emerg Infect Dis* 2002; 8: 106-7.
153. Mutebi JP, Barrett AD. The epidemiology of yellow fever in Africa. *Microbes Infect* 2002; 4: 1459-68.
154. Nasci RS, White DJ, Stirling H, Oliver JA, Daniels TJ, Falco RC, et al. West Nile virus isolates from mosquitoes in New York and New Jersey, 1999. *Emerg Infect Dis* 2001; 7: 626-30.
155. Nie Y, Wang P, Shi X, Wang G, Chen J, Zheng A, et al. Highly infectious SARS-CoV pseudotyped virus reveals the cell tropism and its correlation with receptor expression. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 321: 994-1000.
156. Pastorino B, Muyembe-Tamfum JJ, Bessaud M, Tock F, Tolou H, Durand JP, et al. Peyrefitte. Epidemic resurgence of Chikungunya virus in democratic Republic of the Congo: identification of a new central African strain. *J Med Virol* 2004; 74: 277-82.
157. Peiris JS. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). *J Clin Virol* 2003; 28: 245-7.
158. Pejcoch M, Petru K, Monhart V, Matyasova I. An imported case of hemorrhagic fever with renal syndrome. *Epidemiol Mikrobiol Immunol* 1996; 45: 127-9.

159. Pender H, Willamoski A, Schnur H, Orshan L, Shalom U, Bear A. Letter to the editors. *Eur Mosq Bull* 2003; 14: 32.
160. Perret C, Abarca K, Ovalle J, Ferrer P, Godoy P, Olea A, et al. Dengue-1 virus isolation during first dengue fever outbreak on Easter Island, Chile. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 1465-7.
161. Petersen LR, Roehrig JT. West Nile virus: a reemerging global pathogen. *Emerg Infect Dis* 2001; 7: 611-4.
162. Peterson AT, Carroll DS, Mills JN, Johnson KM. Potential mammalian filovirus reservoirs. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 2073-81.
163. Petric D, Pajovic I, Ignjatovic Cupina A, Zgomba M. Presented at the Symposia of entomologist of Serbia. *Goc* 2001.
164. Pinheiro FP. Dengue in the Americas. 1980-1987. *Epidemiol Bull* 1989; 10: 1-8.
165. Pinheiro FP, Corber SJ. Global situation of dengue and dengue haemorrhagic fever, and its emergence in the Americas. *World Health Stat Q* 1997; 50: 161-9.
166. Pittaluga G. El Problema de la Fiebre Amarilla. *Medicina de los Países Cálidos* 1928. p. 5-25.
167. Plyusnin A, Morzunov SP. Virus evolution and genetic diversity of hantaviruses and their rodent hosts. *Curr Top Microbiol Immunol* 2001; 256: 47-75.
168. Plyusnin A, Vapalahti O, Vaheiri A. Hantaviruses: genome structure, expression and evolution. *J Gen Virol* 1996; 77 (Pt 11): 2677-87.
169. Poetzsch C, Mueller T, Kramer M. Summarizing the rabies situation in Europe 1990-2002. *Rabies Bulletin Europe* 2002. p. 11-6.
170. Prick JJ, Kuipers S, Kuipers HD, Vliegen JH, van Doornum GJ. Another case of West Nile fever in the Netherlands: a man with encephalitis following a trip to Canada. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003; 147: 978-80.
171. Quatresous I. 2006. Chikungunya outbreak in Réunion, a French overseas département. European Center for disease prevention and control. <http://www.eurosurveillance.org/ew/2006/060126.asp>.
172. Randolph S. Tick-borne encephalitis in Europe. *Lancet* 2001; 358: 1731-2.
173. Rico-Hesse R. Microevolution and virulence of dengue viruses. *Adv Virus Res* 2003; 59: 315-41.
174. Rico-Hesse R. Molecular evolution and distribution of dengue viruses type 1 and 2 in nature. *Virology* 1990; 174: 479-93.
175. Rico-Hesse R, Harrison LM, Salas RA, Tovar D, Nisalak A, Ramos C, et al. Origins of dengue type 2 viruses associated with increased pathogenicity in the Americas. *Virology* 1997; 230: 244-51.
176. Rico Avello, Rico C. 1953. Fiebre amarilla en España. *Rev San Hyg Pub* 1953; 27: 28-87.
177. Rigau Pérez JG. The early use of Break-Bone Fever (Quebrantahuesos, 1771) and Dengue in Spanish. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 59: 272-4.
178. Robinson MC. An epidemic of virus disease in Southern Province, Tanganyika Territory, in 1952-53. I. Clinical features. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1955; 49: 28-32.
179. Rodhain F. Problems posed by the spread of *Aedes albopictus*. *Bull Soc Pathol Exot* 1996; 89: 137-40.
180. Rodríguez-Carreño MP, Nelson MS, Botten J, Smith-Nixon K, Buchmeier MJ, Whitton JL. Evaluating the immunogenicity and protective efficacy of a DNA vaccine encoding Lassa virus nucleoprotein. *Virology* 2005; 335: 87-98.
181. Rodríguez-Ferri EF. Estado actual de la rabia animal, con especial referencia a España. 2nd ed, vol. IV. Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid, 1987.
182. Roebroek RM, Postma BH, Dijkstra UJ. Aseptic meningitis caused by the lymphocytic choriomeningitis virus. *Clin Neurol Neurosurg* 1994; 96: 178-80.
183. Roiz D, Eritja R, Escosa R, Lucientes J, Marqués E, Melero-Alcibar R, et al. Presented at the Congress of The Society of Vector Ecology, Serres (Greece) 2006.
184. Rose MR, Hughes SM, Gatus BJ. A case of Japanese B encephalitis imported into the United Kingdom. *J Infect* 1983; 6: 261-5.
185. Rosen L. The Emperor's New Clothes revisited, or reflections on the pathogenesis of dengue hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg* 1977; 26: 337-43.
186. Sabatini A, Raineri V, Trovato G, Coluzzi M. *Aedes albopictus* in Italy and possible diffusion of the species into the Mediterranean area. *Parassitologia* 1990; 32: 301-4.
187. Salazar-Bravo J, Ruedas LA, Yates TL. Mammalian reservoirs of arenaviruses. *Curr Top Microbiol Immunol* 2002; 262: 25-63.
188. Samanidou-Voyadjoglou A, Patsoula A, Spanakos G, Vakalis NC. Confirmation of *Aedes albopictus* (Skuse) (Diptera: Culicidae) in Greece. *Eur Mosq Bull* 2005; 19: 10-2.
189. Savage HM, Ezike VI, Nwankwo AC, Spiegel R, Miller BR. First record of breeding populations of *Aedes albopictus* in continental Africa: implications for arboviral transmission. *J Am Mosq Control Assoc* 1992; 8: 101-3.
190. Schaffner F, Van Bortel W, Coosemans M. First record of *Aedes (Stegomyia) albopictus* in Belgium. *J Am Mosq Control Assoc* 2004; 20: 201-3.
191. Schaffner F. First report of *Aedes albopictus* (Skuse, 1984) in metropolitan France. *C R Acad Sci III* 2000; 323: 373-5.
192. Scholte EJ, Dijkstra E, Jacobs F, Takken W, Franssen J. Presented at the Congress of The Society of Vector Ecology, Serres (Greece), 2006.
193. Schuffenecker I, Peyrefitte CN, el Harrak M, Murri S, Leblond A, Zeller HG. West Nile virus in Morocco, 2003. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 306-9.
194. Servas V, Mailles A, Neau D, Castor C, Manetti A, Fouquet E, et al. An imported case of canine rabies in Aquitaine: Investigation and management of the contacts at risk, August 2004-March 2005. *Euro Surveill* 2005; 10: 222-5.
195. Sheinbergas MM, Lewis VJ, Thacker WL, Verikienė VV. Serological diagnosis in children infected prenatally with lymphocytic choriomeningitis virus. *Infect Immun* 1981; 31: 837-8.
196. Stephan C, Allwinn R, Brodt HR, Knupp B, Preiser W, Just-Nubling G. Travel-acquired dengue infection: clinical spectrum and diagnostic aspects. *Infection* 2002; 30: 225-8.
197. Stephenson EH, Larson EW, Dominik JW. Effect of environmental factors on aerosol-induced Lassa virus infection. *J Med Virol* 1984; 14: 295-303.
198. Stich A, Gunther S, Drosten C, Emmerich P, Dwyer DE, Hueston L, et al. Clinical and laboratory findings on the first imported case of Murray Valley encephalitis in Europe. *Clin Infect Dis* 2003; 37: e19-21.
199. Strauss R, Gränz A, Wassermann-Neuhold M, Krause R, Bagó Z, Revilla-Fernández S, et al. 2005. A human case of travel-related rabies in Austria, 2004; 10: 225-6.
200. Strickman D, Kittayapong P. Dengue and its vectors in Thailand: introduction to the study and seasonal distribution of *Aedes* larvae. *Am J Trop Med Hyg* 2002; 67: 247-59.

201. Subbarao K, Katz JM. Influenza vaccines generated by reverse genetics. *Curr Top Microbiol Immunol* 2004; 283: 313-42.
202. Subbarao K, McAuliffe J, Vogel L, Fahle G, Fischer S, Tatti K, et al. Prior infection and passive transfer of neutralizing antibody prevent replication of severe acute respiratory syndrome coronavirus in the respiratory tract of mice. *J Virol* 2004; 78: 3572-7.
203. Tai DY. SARS: How to Manage Future Outbreaks? *Annals Academy of Medicine* 2006; 35: 368-73.
204. Takasuka N, Fujii H, Takahashi Y, Kasai M, Morikawa S, Itamura S, et al. A subcutaneously injected UV-inactivated SARS coronavirus vaccine elicits systemic humoral immunity in mice. *Int Immunol* 2004; 16: 1423-30.
205. Tan YJ, Lim SG, Hong W. Understanding the accessory viral proteins unique to the severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus. *Antiviral Res* 2006; 72: 78-88.
206. Tang L, Zhu Q, Qin E, Yu M, Ding Z, Shi H, et al. Inactivated SARS-CoV vaccine prepared from whole virus induces a high level of neutralizing antibodies in BALB/c mice. *DNA Cell Biol* 2004; 23: 391-4.
207. Teichmann D, Gobels K, Niedrig M, Grobusch MP. Dengue virus infection in travellers returning to Berlin, Germany: clinical, laboratory, and diagnostic aspects. *Acta Trop* 2004; 90: 87-95.
208. ter Meulen J, Bakker AB, van den Brink EN, Weverling GJ, Martina BE, Haagmans BL, et al. Human monoclonal antibody as prophylaxis for SARS coronavirus infection in ferrets. *Lancet* 2004; 363: 2139-41.
209. Tsang K, Zhong NS. SARS: pharmacotherapy. *Respirology* 2003; 8 Suppl: S25-30.
210. Tsunetsugu-Yokota Y, Ohnishi K, Takemori T. Severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus: application of monoclonal antibodies and development of an effective vaccine. *Rev Med Virol* 2006; 16: 117-31.
211. Ungchusak K, Auewarakul P, Dowell SF, Kitphati R, Auwanit W, Puthavathana P, et al. Probable person-to-person transmission of avian influenza A (H5N1). *N Engl J Med* 2005; 352: 333-40.
212. van Regenmortel MHV, Bishop DML. 7th report of the International Committee of Taxonomy of Viruses 2006.
213. Vazeille-Falcoz M, Adhami J, Mousson L, Rodhain F. *Aedes albopictus* from Albania: a potential vector of dengue virus. *J Am Mosq Control Assoc* 1999; 15: 475-8.
214. Veldkamp PJ, Schippers EF. A man with fatal Lassa fever following a stay in Sierra Leone. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002; 146: 2201-4.
215. Vinogradova EB. *Culex pipiens* Mosquitoes: taxonomy, distribution, ecology, physiology, genetics, applied importance and control. Pensoft, Sofia, Bulgaria, 2000.
216. WHO 2001. Yellow fever, Fact sheet n°100.
217. WHO 2002, posting date. [Online.]
218. Wang D, Raja NU, Trubey CM, Juompan LY, Luo M, Woraratanadham J, et al. Development of a cAdVax-based bivalent ebola virus vaccine that induces immune responses against both the Sudan and Zaire species of Ebola virus. *J Virol* 2006; 80: 2738-46.
219. Wang M, Jing HQ, Xu HF, Jiang XG, Kan B, Liu QY, et al. Surveillance on severe acute respiratory syndrome associated coronavirus in animals at a live animal market of Guangzhou in 2004. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2005; 26: 84-7.
220. Weissenböck H, Kolodziejek J, Url A, Lussy H, Rebel B, Nowotny N. Emergence of Usutu virus, an African Mosquito-Borne Flavivirus of the Japanese Encephalitis Virus Group, Central Europe. *Emerg Infect Dis* 2002; 8: 652-6.
221. Wellenberg GJ, Audry L, Ronsholt L, van der Poel WH, Bruschke CJ, Bourhy H. Presence of European bat lyssavirus RNAs in apparently healthy *Rousettus aegyptiacus* bats. *Arch Virol* 2002; 147: 349-61.
222. Whitehouse CA. Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Antiviral Res* 2004; 64: 145-60.
223. WHO. Report from WHO Expert Consultation on Rabies. Geneva, Switzerland, 2004.
224. Wichmann O, Jelinek T. Dengue in travelers: a review. *J Travel Med* 2004; 11: 161-70.
225. Wolfe ND, Kilbourn AM, Karesh WB, Rahman HA, Bosi EJ, Cropp BC, et al. Sylvatic transmission of arboviruses among Bornean orangutans. *Am J Trop Med Hyg* 2001; 64: 310-6.
226. Woodruff AW, Monath TP, Mahmoud AA, Pain AK, Morris CA. Lassa fever in Britain: an imported case. *Br Med J* 1973; 3: 616-7.
227. Zeier M, Handermann M, Bahr U, Rensch B, Muller S, Kehm R, et al. New ecological aspects of hantavirus infection: a change of a paradigm and a challenge of prevention--a review. *Virus Genes* 2005; 30: 157-80.
228. Zeng F, Chow KY, Hon CC, Law KM, Yip CW, Chan KH, et al. Characterization of humoral responses in mice immunized with plasmid DNAs encoding SARS-CoV spike gene fragments. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 315: 1134-9.
229. Zhang CH, Lu JH, Wang YF, Zheng HY, Xiong S, Zhang MY, et al. Immune responses in Balb/c mice induced by a candidate SARS-CoV inactivated vaccine prepared from F69 strain. *Vaccine* 2005; 23: 3196-201.
230. Zhang H, Wang G, Li J, Nie Y, Shi X, Lian G, et al. Identification of an antigenic determinant on the S2 domain of the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike glycoprotein capable of inducing neutralizing antibodies. *J Virol* 2004; 78: 6938-45.
231. Zhang S. Studies on the susceptibility among geographic strains of *Aedes albopictus* in China to infection with dengue viruses. *Chinese J Epid* 1989; 10: 348-51.
232. Zhao X, Hay J. The evolution of hantaviruses. *Immunol Invest* 1997; 26: 191-7.
233. Zheng BJ, Wong KH, Zhou J, Wong KL, Young BW, Lu LW, et al. SARS-related virus predating SARS outbreak, Hong Kong. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 176-8.

TRADUCCIÓN INDEPENDIENTE DE FACTORES DE INICIACIÓN MEDIADA POR EL SITIO INTERNO DE ENTRADA AL RIBOSOMA DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C

A.M. Lancaster, E. Jan, P. Sarnow

Department of Microbiology and Immunology, Stanford University School of Medicine, Stanford, California 94305, USA. Initiation factor-independent translation mediated by hepatitis C virus internal ribosome entry site. RNA 2006; 12 (5): 894-902.

El mRNA del virus de la hepatitis C (VHC) inicia la traducción usando un sitio interno de entrada al ribosoma (IRES) localizado en la región 5' no traducible del genoma viral. A concentraciones fisiológicas de magnesio, el IRES del VHC forma un complejo binario con la subunidad ribosomal 40 S, reclutando el factor de iniciación eIF3 y el complejo ternario eIF2/GTP/Met-tRNA^{Met}. Finalmente se une la subunidad 60 S para formar el ribosoma 80 S competente de la traducción. Aquí mostramos que, en presencia de una concentración 5 mM de MgCl₂, el IRES de VHC puede iniciar la traducción por un mecanismo alternativo que no requiere factores de iniciación conocidos. Específicamente, se muestra que, a elevadas concentraciones de magnesio, el IRES de VHC inicia la traducción en un sistema reconstituido que contiene sólo las subunidades 40 S y 60 S purificadas, factores de elongación, y aminoacil tRNAs. El análisis de los complejos formados muestran un mecanismo por el cual los ribosomas 80 S preformados pueden unirse directamente al IRES del VHC a elevadas concentraciones de cationes. Este mecanismo recuerda al empleado por los elementos IRES divergentes de *Dicistroviridae*, como el caso del virus de la parálisis del grillo, el cual media el inicio de la síntesis proteica sin un tRNA iniciador.

En el modelo actual propuesto para el inicio de la traducción mediada por el IRES del VHC, el complejo eIF2/GTP/Met-tRNA^{Met} es requerido para el reconocimiento del codón de inicio AUG. Sin embargo, trabajos previos han revelado que el IRES del VHC puede iniciar la tra-

ducción a partir de codones que no son AUG y bajo condiciones que limitan el número de complejos ternarios competentes de la traducción, sugiriendo que este IRES puede llevar a cabo el inicio de la traducción por un mecanismo alternativo similar al empleado por el IRES del virus de la parálisis del grillo (CrPV).

Para comprobar el hecho de que el inicio de la traducción en el VHC pueda llevarse a cabo en ausencia del complejo ternario eIF2/GTP/Met-tRNA^{Met}, los autores de este artículo realizaron un experimento en el que estudiaron la sensibilidad del IRES del VHC a la edeína, un inhibidor del inicio de la traducción que interfiere en el reconocimiento del codón de inicio AUG por el complejo eIF2/GTP/Met-tRNA^{Met}. Para ello, utilizaron mRNAs dicistrónicos que contenían el elemento IRES y que fueron incubados en lisados de reticulocito de conejo (RRL) en presencia de concentraciones crecientes de edeína. Como en el caso del IRES del CrpV, el IRES del VHC mostró una relativa insensibilidad a la edeína. Esto sugiere que el reconocimiento del codón de inicio en el IRES no requiere el rastreo del complejo ternario del tRNA iniciador, sino que el IRES reconoce y recluta directamente la subunidad 40 S. Además, comprobaron que la traducción en presencia de edeína se realizaba a partir del codón de inicio AUG. Mediante análisis de *toeprinting* en RRL observaron, de una forma más rigurosa, que el codón de inicio del IRES del VHC ocupa el sitio P ribosomal en presencia y ausencia de edeína.

Se ha demostrado que para algunos elementos IRES como el del CrPV, el inicio de la traducción tiene lugar de una manera independiente de factores de iniciación. Para estudiar esta posibilidad en el IRES del VHC, al igual que en trabajos anteriores, en éste han utilizado sistemas reconstituidos *in vitro* que carecen de los factores de iniciación y sólo contienen las subunidades 40 S y 60 S purificadas, tRNAs, y factores de elongación. Los experimentos se llevaron a cabo a concentraciones de 2,5 y 5 mM de $MgCl_2$. A diferencia del IRES del CrPV, capaz de llevar a cabo el inicio de la traducción a concentraciones iónicas bajas, el IRES del VHC sólo fue capaz de llevar a cabo la síntesis del péptido en presencia de una concentración de 5 mM. En estos sistemas también se detectó la síntesis de péptidos de similar tamaño a 5 mM de $MgCl_2$ en construcciones en las que se había mutado la secuencia del codón de inicio del IRES. En ensayos en los que se utilizaron distintos iones (K^+ , Mg^{2+} y Ca^{2+}), determinaron que sólo los cationes divalentes, a una concentración elevada, eran capaces de promover el inicio de la traducción mediada por el IRES del VHC. Esta dependencia catiónica puede ser debido a dos razones. Una es que afecten la estructura del RNA del IRES del VHC y otra, que el incremento de magnesio afecte la estructura de la subunidad ribosomal. Con el fin de determinar si incrementos en la con-

centración de Mg^{2+} y Ca^{2+} afectaban la estequiometría de las subunidades libres 40 S y 60 S, y del ribosoma 80S, llevaron a cabo un estudio en el que se comprobó que los cationes divalentes pueden afectar significativamente la asociación de la subunidad ribosomal, y que el IRES del VHC tiene una mayor afinidad por el ribosoma 80S a elevadas concentraciones de Mg^{2+} . Estos resultados han permitido sugerir que es posible que el ribosoma tenga una conformación alterada a elevadas concentraciones de magnesio.

Tres conclusiones principales se derivan de este trabajo. La primera, que la traducción mediada por el IRES del VHC en los RRL no es inhibida por la edeína. La segunda, que el IRES del VHC puede llevar a cabo la traducción en un sistema reconstituido que carece de factores de iniciación a elevadas concentraciones de magnesio. Y, por último, que el IRES del VHC permite la formación de ribosomas 80S a partir de las subunidades 40 S y 60 S purificadas. Todas estas propiedades sugieren que, bajo ciertas condiciones, el IRES del VHC no requiere el factor eIF3 o el complejo ternario para la formación del ribosoma 80S en el inicio de la traducción.

Raquel Díaz González

Instituto de Parasitología y Biomedicina. Granada

VIROLOGÍA DE PLANTAS

Coordinadores: E. Moriones Alonso, J. Romero Cano

EL VALOR EVOLUTIVO DE LA RECOMBINACIÓN ESTÁ LIMITADO POR LA CAPACIDAD MODULAR DEL GENOMA

D.P. Martin, E. van der Walt, D. Posada, E.P. Rybicki

The evolutionary value of recombination is constrained by genome modularity. PLoS Genetics 2005; 1: 475-9.

RESUMEN

La recombinación genética es un mecanismo evolutivo fundamental para permitir la adaptación biológica. Mediante el uso de recombinantes experimentales de un pequeño virus de plantas con genoma de DNA monocatenario, el virus del estriado del maíz (MSV), se demuestra experimentalmente que los fragmentos de material genético sólo adquieren viabilidad funcional si residen en genomas similares a aquellos en los que evolucionaron. El grado de similitud necesaria para una óptima viabilidad se correlaciona con la complejidad de las relaciones de interacción intragénica del contexto en el que se integran. Existe una correlación llamativa entre los resultados experimentales mostrados y los tipos genéticos recombinantes de MSV detectables en la naturaleza, lo que indica que la necesidad de mantener las relaciones de interacción intragénica limita fuertemente el valor evolutivo de la recombinación para este virus y, probablemente, para los genomas en general.

COMENTARIO

La recombinación, así como otros tipos de intercambio genético, proporciona a los organismos una importante oportunidad de variación genética y adaptación biológica. El aumento de la capacidad de variación genética por recombinación es por sí mismo beneficioso para el organismo que la experimenta, en cuanto que le permite probar nuevas combinaciones genéticas y explorar nuevas opciones a lo largo del proceso evolutivo. Sin embargo, la posibilidad de adaptación biológica del nuevo genotipo recombinante dependerá de la propia naturaleza de los

fragmentos genéticos intercambiados, pero también de las características del medio ambiente en el que el recombinante deba desenvolverse. De hecho, la inserción de un fragmento genético en una nueva combinación potencialmente beneficiosa también supone el inconveniente de perder la adaptación del fragmento en su combinación original, que ya ha sido objeto de selección y evolución en un determinado medio ambiente. El balance final entre las ventajas y los inconvenientes de la recombinación determina su valor final como estrategia evolutiva en un determinado organismo.

Este es el contexto en el que se centra el artículo propuesto. En él, los autores analizan los factores que determinan el valor evolutivo de la recombinación en el virus del estriado del maíz (MSV), mediante la estimación de la viabilidad final de genotipos recombinantes diseñados experimentalmente. Los autores generan un total de 36 genotipos recombinantes a partir de 18 combinaciones recíprocas, que resultan de intercambiar las secuencias correspondientes a los tres genes y las dos regiones intergénicas del genoma del MSV, procedentes de cuatro aislados con distinto grado de divergencia nucleotídica entre sí. Mediante una estimación de la eficacia biológica de los genotipos ensayados, los autores observan que la viabilidad de los recombinantes se reduce en relación con la de sus correspondientes genotipos parentales, e identifican dos factores principales de la viabilidad de recombinación que están relacionados entre sí. Por un lado, la viabilidad de un recombinante disminuye al aumentar la divergencia nucleotídica de los fragmentos intercambiados. Por

otro lado, dicha disminución depende del propio fragmento, siendo diferente para las distintas regiones del genoma. Así, los autores introducen el concepto de capacidad modular del genoma en términos de tolerancia de recombinación: un fragmento del genoma es tanto más modular cuanto mayor tolerancia de recombinación presenta, es decir, cuanto menor es la reducción de viabilidad inducida por la recombinación. Una de las principales aportaciones del trabajo es la posibilidad de estimar de forma cuantitativa la capacidad modular de un fragmento genómico, mediante el índice de tolerancia de recombinación (Ti), que mide la reducción de viabilidad observada al intercambiar dicho fragmento (con respecto a los genotipos parentales), o la divergencia tolerable inducida por recombinación (RID), que estima la divergencia nucleotídica máxima de los fragmentos intercambiados para un determinado valor Ti. Como ejemplo, la capacidad modular estimada para un valor Ti de 0,9 presenta la mayor RID para la región intergénica corta (SIR) y decrece progresivamente para el gen de la proteína de movimiento (MP), el gen de la replicasa viral (Rep), la región intergénica larga (LIR) y la proteína de la cápsida (CP), en este orden. Mediante esta estimación cuantitativa se obtiene una correlación negativa significativa entre la capacidad modular de las cinco regiones del genoma y el número de interacciones específicas conocidas en las que participan cada una de ellas o sus productos de expresión (interacciones proteína-proteína o proteína-DNA entre las distintas partes del genoma), para un intervalo de valores de tolerancia de recombinación Ti entre 0,7 y 0,94. Con este resultado, los autores reivindican la demostración experimental de la hipótesis de la complejidad (Jain et al., 1999, PNAS 96, 3801-3806), que postula que la transferencia horizontal de genes en bacterias es menos probable para aquellos genes implicados en interacciones funcionales con un mayor grado de complejidad, es decir, su viabilidad funcional es menos probable en un contexto genético diferente.

Mediante la cuantificación experimental de la capacidad modular de las distintas regiones del genoma del MSV,

los autores consiguen otro importante logro que contribuye a confirmar la validez de su trabajo. El análisis de las secuencias disponibles del género *Mastrevirus* en las bases de datos les ha permitido encontrar evidencia de eventos únicos de recombinación en la naturaleza entre aislados de MSV o de virus íntimamente relacionados. Los valores de divergencia tolerable por recombinación para cada una de las cinco regiones del genoma, estimados experimentalmente por los autores, permiten predecir los valores máximos de divergencia nucleotídica encontrada en los recombinantes naturales viables, entre las secuencias intercambiadas en las mismas regiones del genoma. Entre ambos conjuntos de datos, los autores encuentran una sorprendente correlación, que es significativa dentro de casi todo el intervalo de Ti estudiado (0,7-0,95).

En resumen, el trabajo presentado por los autores constituye un destacado avance en el conocimiento de los factores que determinan la viabilidad final de los tipos genéticos generados por recombinación. En el caso del MSV, la viabilidad de los recombinantes siempre es menor que la de los genotipos parentales de los que derivan, lo que indica que existe una selección negativa, que tiende a mantener la integridad de los genomas y a conservar las relaciones funcionales establecidas entre sus componentes durante un largo período de coevolución en un determinado medio ambiente. En mi opinión, la principal aportación del trabajo es la posibilidad de obtener una estimación cuantitativa del efecto de cada factor implicado en la viabilidad de recombinación, al menos para el MSV, aunque probablemente el método pueda ser extrapolable a otros sistemas biológicos. En el caso de los organismos patógenos, la posibilidad de obtener una estimación precisa del papel de dichos factores resultará clave para evaluar las consecuencias que su capacidad de recombinación pueda tener en la epidemiología de las enfermedades que producen.

Fernando Escriu Paradell

Unidad de Sanidad Vegetal. Centro de Investigación y Tecnología Agroalimentaria de Aragón. Zaragoza

EVIDENCIA DE VIRUS DE PLANTAS EN LA REGIÓN DE LAS ISLAS ARGENTINAS, ANTÁRTIDA

V. Polischuk, I. Budzanivska, T. Shevchenko, S. Oliynik

Evidence for plant viruses in the region of Argentina Islands, Antarctica. FEMS Microbiol Ecol 2007; 59: 409-17

RESUMEN

Este trabajo se centra en la evaluación de la presencia de virus de plantas en plantas primitivas y superiores en la región Antártica. El muestreo tuvo lugar durante dos temporadas (2004/05 y 2005/06) en la estación antártica ucraniana Academician Vernadskiy localizada en las islas Argentinas. Muestras de plantas recolectadas de cuatro géneros de musgos (Polytrichum, Plagiategium, Sanionia y Barbilophozia) y una especie de planta monocotiledónea superior, Deschampsia antarctica, se sometieron al test de ELISA para examinar la presencia de virus comunes de plantas. Sorprendentemente, se encontró que las muestras de los musgos Barbilophozia y Polytrichum contenían antígenos de virus del género Tobamovirus, el virus del mosaico del tabaco y el virus del mosaico verde moteado del pepino, los cuales normalmente infectan angiospermas. En contraste, las muestras de la monocotiledónea Deschampsia antarctica fueron positivas para virus que típicamente infectan dicotiledóneas: el virus del mosaico verde moteado del pepino, el virus del mosaico del pepino y el virus de las manchas bronceadas del tomate. Observaciones de microscopía electrónica de transmisión y resultados de bioensayos apoyaron, en parte, los datos serológicos de D. antarctica. Los resultados demostraron una comparativamente alta diversidad de virus de plantas detectados en la región Antártica; los resultados también dieron lugar a preguntas sobre la especificidad de los virus y la susceptibilidad de huésped, dado que los virus detectados infectan normalmente plantas dicotiledóneas. Sin embargo, los modos de aparición de virus de plantas en la región permanecen sin aclarar y son discutidos.

COMENTARIO

En este artículo los autores obtienen resultados muy interesantes, a la vez que sorprendentes. Con una orientación epidemiológica y ecológica, el objetivo inicial del

trabajo era examinar la presencia de virus en plantas de la región Antártica. Existían datos previos que invitaban a realizar este estudio, como eran la reciente detección de material genético similar al de virus de algas en muestras de agua de mar de la región subantártica y similar al de virus de plantas en el *permafrost* antártico, así como la primera cita de infección por virus de una planta vascular en la región. Para abordar este objetivo realizaron muestreos en trece puntos de referencia localizados en varios islotes durante dos años consecutivos. La única especie de planta superior que muestrearon en todos los puntos fue la *Deschampsia antarctica*, único taxón de planta vascular presente en la región. Además, el muestreo incluyó los cuatro géneros de musgos comunes a todos los puntos: *Polytrichum*, *Plagiategium*, *Sanionia* y *Barbilophozia*. En total recolectaron entre tres y ocho muestras en cada punto de referencia. El análisis de las muestras mediante ELISA mostró la presencia de antígenos del virus del mosaico del tabaco (TMV), o de un virus relacionado serológicamente, en musgos del género *Polytrichum* en dos puntos distintos del muestreo, así como en musgos del género *Barbilophozia* en un tercer punto. Asimismo, detectaron antígenos del virus del mosaico verde moteado del pepino (CGMMV) en muestras de *Polytrichum* recolectadas en uno de los puntos donde habían detectado TMV. Asumiendo la ausencia de reacciones serológicas cruzadas, posibilidad que los mismos autores no excluyen completamente, la detección de estos tobamovirus en musgos resulta sumamente inesperada ya que ambos virus tienen un rango de huésped más bien limitado entre plantas angiospermas. Además, mientras que TMV está extendido en la mayoría de los ecosistemas, el CGMMV es más característico de invernaderos que de tierras abiertas de cultivo, lo que hace muy difícil encontrar una explicación a su presencia en este ecosistema. Una explicación posible que dan los autores es la implicación del hombre o de animales en la llegada de estos

virus. En este caso, la elevada estabilidad de los viriones sería de gran ayuda. Sin embargo, la escasa cobertura vegetal de la zona y el modo de transmisión mecánica de estos virus serían impedimentos para su diseminación. Aunque en condiciones de laboratorio se ha demostrado la capacidad de un musgo, *Physcomitrella patens*, de mantener la replicación del virus de las manchas bronceadas del tomate (TSWV), esta sería la primera vez que se describe la infección de plantas no vasculares por virus en condiciones naturales.

Para analizar los especímenes de la gramínea *D. antarctica*, primero emplearon, como parece lógico, una batería de sueros específicos para la detección de seis virus comunes de cereales. Este análisis mostró resultados negativos, razón por la cual examinaron la presencia de otros virus más típicos de especies dicotiledóneas. Nuevamente encontraron antígenos del CGMMV, así como del virus del mosaico del pepino (CMV) y, presumiblemente, de TSWV en varios puntos del muestreo. Estos datos resultan sorprendentes y difíciles de explicar, como los autores argumentan. El CMV y TSWV tienen rangos de huéspedes muy amplios, siendo el CMV capaz de infectar monocotiledóneas, aunque no cereales. Además, su modo de transmisión es mediante vectores y de forma no-persistente. Por otro lado, el TSWV presenta muy baja estabilidad fuera de su huésped y en ausencia de un medio de transmisión. Dado que las condiciones climatológicas en las islas Argentinas no son favorables para la presencia de vectores, los autores no encuentran respuesta a como los virus podrían haber infectado estos huéspedes atípicos.

Para tratar de confirmar los resultados obtenidos en los test de ELISA, los autores realizaron bioensayos utilizando huéspedes indicadores, *Nicotiana tabacum* en el caso

del TMV y *Cucumis sativus* en el de CMV, CGMMV y TSWV, así como preparaciones de microscopía electrónica de transmisión de muestras de *D. antarctica*. Los resultados obtenidos en estos experimentos lograron apoyar parcialmente los datos anteriores.

En conjunto, los datos aportados en este trabajo son ciertamente novedosos, aunque dejen sin respuesta un buen número de preguntas a la luz de los resultados que presentan. Los resultados obtenidos en los test de ELISA fueron reproducidos por triplicado. Sin embargo, los datos del bioensayo o de microscopía logran apoyar solo parcialmente los resultados de los ELISA. Dado que los resultados, en general, resultan bastante inesperados hubiera sido interesante apoyar los datos mediante otras técnicas más directas, como la amplificación mediante RT-PCR y posterior secuenciación de los RNAs aislados a partir de las muestras que encontraron positivas en musgos y *Deschampsia*. Esto habría permitido clasificar de manera más precisa los virus detectados mediante serología. Este experimento no habría sido complicado, teniendo en cuenta que consiguen replicar todos los virus en especies indicadoras. Por otra parte, la secuenciación de los virus y su comparación con secuencias registradas en las bases de datos podría haber contribuido a aclarar el origen o procedencia de los virus. Cuestiones como la posibilidad de que especies de musgos soporten la infección de virus típicos de plantas superiores abren las puertas a futuras investigaciones.

Pablo González Jara

Departamento de Biotecnología.

Escuela Técnica Superior de Ingenieros Agrónomos.

UPM. Madrid

50 AÑOS DE INTERFERÓN

E. Páez

Centro de Investigaciones Biológicas (CSIC), Madrid

Este año se conmemora el 50 aniversario del descubrimiento del interferón (Isaacs y Lindenmann, 1957). La investigación posterior ha demostrado la implicación del interferón en la defensa del huésped, tanto en la respuesta inmune antiviral como anticancerígena.

Unos años antes, Nagano y Kojima (1954) trabajando con virus *vaccinia* inactivado por luz ultravioleta, observaron que la inoculación intradérmica en conejos producía a las pocas horas una resistencia de la zona a la inoculación posterior con virus vivo. Ellos propusieron que la rápida inhibición de la multiplicación viral debía ser por la presencia de un “factor inhibidor”. Este factor inhibidor lo purificaban a partir de una suspensión de tejido infectado, separando las partículas víricas por ultracentrifugación. Sin embargo, el hecho de que el sobrenadante inoculado intraperitonealmente en ratones produjese anticuerpos neutralizantes, no descartó la posible contaminación de partículas víricas en el sobrenadante.

Es posteriormente cuando el escocés Alick Isaacs y el suizo Jean Lindenmann, trabajando en el MRC publican en 1957 y denominan interferón al factor que induce interferencia, en este caso utilizando el virus de la gripe. Demostraron que cuando añadían virus de la gripe inactivado por calor a fragmentos de membrana corioalantoidea de pollo, se producía este factor interferente que inhi-

bía el crecimiento del virus de la gripe vivo en membranas frescas. Este factor interferente es ahora conocido como interferón tipo I, uno de los miembros de una larga familia de interferones.

Desde entonces se ha realizado una enorme cantidad de publicaciones sobre el interferón. 50 años después de que se acuñase, aún sigue utilizándose el término interferón y su estudio sigue siendo una activa área de investigación. Como dice Jan Vilcek (2006) en una de las varias revisiones publicadas en *Immunity* sobre el interferón, nuestro conocimiento de la naturaleza y funciones del interferón es muy diferente hoy de la que fue durante el “período romántico” cuando se le atribuyeron propiedades casi supranaturales. A pesar de los efectos secundarios del interferón cuando es producido en el lugar y momento equivocados, varios interferones recombinantes se han ganado su puesto dentro del arsenal farmacéutico contra infecciones virales, como la hepatitis C y ciertos tipos de cáncer y enfermedades autoinmunes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Isaacs A, Lindenmann J. Proc R Soc Lond B Biol Sci 1957; 147: 258-67.
2. Nagano Y, Kojima Y. CR Séances Soc Biol Fil 1954; 148: 1700-2.
3. Vilcek J. Immunity 2006; 25: 343-8.



Sociedad Española de Virología

La Sociedad Española de Virología (S.E.V.) tiene como fines primordiales el estudio y mejor conocimiento de la Virología, defender la dignidad del ejercicio profesional en todas sus vertientes: humana, animal y vegetal, y favorecer la difusión del contenido y la metodología virológicos, contribuyendo de tal modo a la promoción de la Salud y Conocimiento Científico. Promoverá la enseñanza y la investigación en Virología. Tiene tres tipos de asociados: numerarios, estudiantes y adheridos.

FICHA DE INSCRIPCIÓN

..... Primer apellido Segundo apellido Nombre	
..... Lugar de nacimiento Fecha		
..... Grado Titulación académica Especialidad	
..... Otros datos académicos			
..... Domicilio Código postal Ciudad	
..... Provincia Teléfono Fax E-mail
..... Institución Departamento Cargo	
..... Dirección Código postal Ciudad	
..... Provincia Teléfono Fax E-mail

Correspondencia: Domicilio Institución

Conociendo los Estatutos de la S.E.V., solicita su admisión a la misma como SOCIO

NUMERARIO ESTUDIANTE ADHERIDO

....., a de de
Fecha

.....
Firma

Página Web de la S.E.V.



Visite la página Web de la S.E.V. en la siguiente dirección:
<http://www2.cbm.uam.es/sev/index.htm>